

N° D'ORDRE :
550

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

PAR

ROLAND CHRÉTIEN

1^{re} THÈSE. — SYNTHÈSES DE DIACIDES, D'AMINOACIDES ET D'UNE
DIAMINE A PARTIR DU FURFURAL.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 7 juin 1957 devant la Commission d'examen.

MM. DUPONT.....	<i>Président.</i>
CHAMPETIER.....	} <i>Examineurs.</i>
NORMANT.....	

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1957

N° D'ORDRE :
550

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

PAR

ROLAND CHRÉTIEN

1^{re} THÈSE. — SYNTHÈSES DE DIACIDES, D'AMINOACIDES ET D'UNE
DIAMINE A PARTIR DU FURFURAL.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 7 juin 1957 devant la Commission d'examen.

MM. DUPONT.....	<i>Président.</i>
CHAMPETIER.....	} <i>Examineurs.</i>
NORMANT	

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

—
1957

Doyen M. J. PÉRÈS

PROFESSEURS

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	CUVILLIER	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.
E. DARMOIS	T	Enseignement de Physique.	JUNG	T	Pétrographie.
FOCH	T	Mécanique physique et expérimentale.	TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique.
FAUTHENIER	T	Electrotechnique générale	WIEMANN	T	Chimie organique structurale.
DE BROGLIE	T	Théories physiques.	JACQUINOT	T	Spectroscopie et Physique céleste.
JOB	T	Chimie générale.	VASSY		Physique de l'atmosphère
PRÉBANT	T	Anatomie et Histologie comparées.	DESTOUCHES		Théories physiques.
GARNIER	T	Géométrie supérieure.	M. PRUVOST	T	Géologie.
PÉRÈS	T	Mécanique des fluides et applications.	AMIEL	T	Chimie (P.C.B.).
LAUGIER	T	Physiologie générale.	HOGART	T	Minéralogie.
M. CURIE	T	Physique (P.C.B.).	J.-P. MATHIEU	T	Physique (P.C.B.).
BARRABÉ	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.	COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.)
G. DARMOIS	T	Calcul des probabilités et Physique mathématique.	MAY	T	Biologie animale (P.C.B.)
Jacques BOURCAUT	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	CHOQUET	T	Calcul diff. et intégral.
PLANTEFOL	T	Botanique.	FELDMANN		Biologie (P.C.B.).
GRASSÉ	T	Evolution des êtres organisés.	GUINIER	T	Physique (P.C.B.).
PRÉVOST	T	Chimie organique.	JOST	T	Biologie (P.C.B.).
BOULIGAND	T	Application de l'analyse à la Géométrie.	FORTET	T	Calcul des probabilités.
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.	SCHWARTZ	T	Méthode mathématique de la Physique.
VYART	T	Minéralogie.	CHOUARD	T	Physiologie végétale.
TEISSIER	T	Zoologie.	MALAVARD	T	Aviation.
MANGENOT	T	Biologie végétale.	BRELOT	T	Calcul différentiel.
P. AUGER	T	Physique quantique et Relativité.	NORMANT	T	Chimie (P.C.B.).
MONNIER	T	Physiologie des fonctions.	BÉNARD	T	Chimie (P.C.B.).
PIVETEAU	T	Géologie.	BUYAT	T	Botanique (P.C.B.).
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).	DUGUÉ	T	Statistiques mathématiques.
H. CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).	GELOSO		Chimie (S.P.C.N.).
LAFITTE	T	Chimie générale.	SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.
FAVARD	T	Mécanique générale.	ULRICH	T	Physiologie végétale.
COULOMB	T	Physique du Globe.	MARÉCHAL	T	Optique théorique et appliquée.
M ^{lle} COUSIN	T	Biologie animale (P.C.B.)	KIRRMANN	T	Théories chimiques.
CORÉTIEN	T	Chimie minérale.	CHADEFAUD		Botanique.
P. DRACH	T	Zoologie.	DESTRIAUX	T	Physique (M.P.C.).
KASTLER	T	Physique.	M ^{lle} LE BRETON		Physiologie générale.
EPURUSI	T	Génétique.	SALEM	T	Mathématiques générales.
WURMSER	T	Biol. physico-chimique.	LELONG	T	Mathématiques générales.
RIVIÈRE	T	Géologie (S.P.C.N.).	DEVILLERS		Anatomie et Histologie comparées.
GAUTHIERET	T	Biologie végétale (P.C.B.)	EHRESMANN	T	Topologie algébrique.
LUCAS	T	Recherches physiques.	FRANÇON		Physique (M.P.C.).
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire.	GLANGEAUD	T	Géographie physique et Géologie dynamique.
ARNULF	T	Optique appliquée.	GODEMENT	T	Mathématiques (M.P.C.).
M. MORAND	T	Physique.	PISOT	T	Calcul des probabilités.
SOLEILLET	T	Physique.	E. ROCH		Géologie.
FORTIER	T	Mécanique expérimentale des fluides.	SCHATZMANN		Astrophysique.
DANJON	T	Astronomie.	TERMIER	T	Paléontologie stratigraphique.
FROMAGEOT	T	Chimie biologique.	ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.
LAPORTE	T	Physique générale et Radioactivité.	JOLIOT	T	Physique nucléaire et Radioactivité.
JANET	T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	LENNUIER		Physique (P.C.B.).
PETIT	T	Biologie maritime.	RIZET		Génétique.
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.	M ^{me} TONNELAT		Théories physiques
GALLIEN	T	Embryologie.	DIXMIER		Mathématiques (M.P.C.)
EICHORN	T	Biologie végétale (P.C.B.)	SOUCHAY		Chimie (P.C.B.).
DE CUGNAC	T	Biologie végétale (P.C.B.)	AIGRAIN		Physique (P.C.B.).
M ^{lle} CAUCHOIS	T	Chimie physique.	BRUSSET		Chimie (P.C.B.).
THELLIER	T	Physique du Globe.	M. LEVY		Physique théorique.
ADUÉBERT	T	Electrochimie.	LENORMANT		Physiologie.
L'HÉRITIER	T	Génétique.	M ^{me} CHAIX		Chimie biologique.
GRIVET	T	Radioélectricité.	M ^{me} HUREL-PY		Biologie végétale (P.C.B.).
PONCIN	T	Mécanique des fluides.	PIAUX		Chimie (P.C.B.).
THIERY	T	Mécanique appliquée.	BRUN		Mécanique expérimentale des fluides.
DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres.	LEDERER		Chimie biologique.
QUELET	T	Chimie organique.	M ^{me} DUBREIL-JACOTIN		Mathématiques.
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée	M ^{me} LELONG - FERRAND		Mathématiques (E.N.S.).
CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.	BELLAIR		Géologie (S.P.C.N.).
			COTTE	T	Physique (M.P.C.).
			J. DUBOIS		Chimie.
			LAMOTTE		Zoologie.
			LE ROLLAND		Mécanique des fluides.
			MICHEL		Chimie (P.C.B.).

Secrétaire Général C. MONIER.

Ce travail a été effectué au laboratoire de chimie de l'Ecole Normale Supérieure sous la haute direction de M. le Professeur Dupont.

Qu'il me soit permis de lui exprimer ici ma profonde gratitude pour les directives précieuses qu'il m'a prodiguées au cours de mes recherches.

Je remercie également M. Dulou dont l'érudition m'a été d'un précieux secours.

J'adresse enfin mes remerciements à M. le Professeur Champetier et M. le Professeur Normant qui ont bien voulu examiner mon travail.

SYNTHÈSES DE DIACIDES, D'AMINOACIDES ET D'UNE DIAMINE A PARTIR DU FURFURAL

Par ROLAND CHRÉTIEN

INTRODUCTION

Le furfural a été découvert en 1821 par Döbereiner alors qu'il préparait de l'acide formique par action du bioxyde de manganèse et de l'acide sulfurique sur du sucre.

Il a fallu attendre un siècle pour que cet aldéhyde soit fabriqué industriellement par hydrolyse de déchets agricoles tels que les balles d'avoine ou les rachis de maïs. La production actuelle aux U. S. A. est d'environ 50 000 tonnes par an.

Le furfural est utilisé essentiellement comme solvant sélectif, comme source de matières plastiques et enfin comme matière première en chimie organique.

Pour notre part, nous avons considéré le furfural comme point de départ pour des synthèses. Or on peut obtenir directement à partir de cet aldéhyde trois dérivés principaux :

- l'alcool furfurylique par hydrogénation,
- le furanne par décarbonylation,
- l'acide furoïque par oxydation.

La plupart des synthèses citées dans la littérature ayant comme point de départ l'alcool ou le furanne, nous nous sommes attachés tout d'abord à l'étude de l'acide furoïque, ce qui nous a conduits finalement à une nouvelle synthèse de l'acide amino-6 caproïque.

Nous nous sommes alors intéressés à quelques nouvelles synthèses de diacides, de diamines et d'acides aminés à partir du furfural en passant par le tétrahydrofuranne et le tétrahydropyranne.

Nous avons donc divisé notre exposé en trois parties :

I. Synthèses à partir de l'acide furoïque :

- A) Réaction de Friedel-Crafts sur le tétrahydrofuroate d'éthyle.
- B) Essai de déshydratation du tétrahydrofuroate d'éthyle.
- C) Synthèse de l'acide amino-6 caproïque à partir du tétrahydrofuroate d'éthyle.
- D) Synthèse de l'acide α -bromo-adipique à partir du tétrahydrofuroate d'éthyle.

II. Synthèse à partir du tétrahydrofuranne :

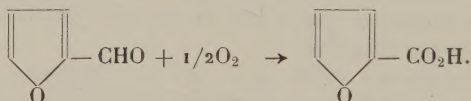
Synthèse de l'acide amino-6 caproïque.

III. Synthèses à partir du tétrahydropyranne :

- A) Synthèse de l'acide pimélique et de l'heptaméthylène diamine.
- B) Synthèse de l'acide amino-6 caproïque.
- C) Synthèse de l'acide amino-7 heptanoïque.

I. — Synthèses à partir de l'acide furoïque.

Préparation de l'acide furoïque :



Les procédés classiques d'oxydation d'un aldéhyde en acide ne sont pas à recommander pour la préparation de l'acide furoïque ; le noyau furannique étant assez sensible aux réactifs oxydants, le furfural a tendance à se polymériser et l'acide formé est difficile à purifier.

Au laboratoire, on emploie généralement la réaction de Cannizzaro qui a un double désavantage : il se forme simultanément de l'alcool furfurylique qui se résinifie facilement et l'acide formé est obtenu à l'état pur avec des rendements assez faibles.

Industriellement, le furfural est oxydé catalytiquement et les rendements sont excellents. En effet, de nombreux chercheurs ont oxydé le furfural par l'oxyde d'argent en quantité stœchiométrique mais Dinelli ⁽¹⁾ a montré que la quantité d'oxyde d'argent, onéreux, pouvait décroître jusqu'à des quantités catalytiques à condition d'y joindre de l'oxyde cuivrique. Le rendement est de l'ordre de 90 p. 100.

Méthode I. — La méthode catalytique indiquée dans un brevet américain ⁽²⁾ consiste à réoxyder l'oxyde cuivreux formé par contact avec de l'air ou de l'oxygène et les oxydes utilisés peuvent être considérés

⁽¹⁾ DINELLI, *Ann. chim. applicata*, 1939, **29**, 448.

⁽²⁾ U. S. Pat. 2 407 066, 1942 ; *Chem. Abstr.*, 1947, **41**, 780.

comme de véritables catalyseurs. L'oxyde de cuivre peut être remplacé par de nombreux autres oxydes métalliques et à la place de l'oxyde d'argent, on peut utiliser les oxydes d'or, de platine et de palladium.

Méthode II. — Il existe d'autres procédés d'oxydation catalytique où seuls les oxydes de métaux nobles sont utilisés, mais dans ce cas la quantité d'oxyde doit atteindre une certaine valeur. Cette méthode est donnée par Isenhour dans un brevet américain ⁽³⁾ et par Andrisano ⁽⁴⁾.

Nous avons comparé ces deux méthodes dont le principe est identique : le furfural tombe goutte à goutte dans un récipient contenant une solution de soude diluée et le catalyseur ; le furfural est oxydé par un courant d'air ou d'oxygène et le milieu est vigoureusement agité mécaniquement pour assurer un contact intime entre le furfural, l'oxygène et le catalyseur ; on évite ainsi des pertes dues à la réaction de Cannizzaro. Dans la méthode I, il faut opérer aux environs de 55° alors que, dans la méthode II, l'oxydation a lieu à température ordinaire.

Par la première méthode, nous avons obtenu l'acide avec un rendement de 78 p. 100 au lieu des 96 p. 100 atteints industriellement alors que par la deuxième, les rendements ont été de 91,5 p. 100 (Andrisano annonce 91 p. 100).

Par ces deux méthodes, l'acide furoïque obtenu directement est suffisamment pur pour être utilisé dans la plupart des cas, quoique légèrement jaune.

De nombreux procédés sont recommandés dans la littérature pour purifier cet acide, jusqu'à la distillation sous pression réduite. La meilleure méthode consiste en une cristallisation dans le tétrachlorure de carbone. On obtient ainsi de l'acide furoïque blanc fondant à 130°.

Le furfural a pu être utilisé dans la synthèse organique grâce aux progrès effectués dans l'hydrogénation sous pression. En effet, l'idée générale qui guide de nombreux travaux sur les dérivés furanniques est la suivante : hydrogénation du noyau furannique, puis ouverture par les agents généralement utilisés dans la coupure des époxydes ou des éther-oxydes. On obtient ainsi des substances de la série aliphatique qui sont souvent bien difficiles à obtenir par une autre voie.

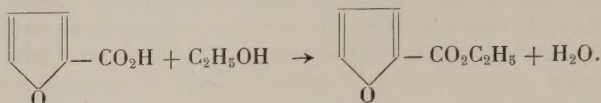
L'hydrogénation sous pression de l'alcool furfurylique et du furanne en alcool tétrahydrofurfurylique et en tétrahydrofuranne est effectuée industriellement mais il n'en est pas de même pour l'acide furoïque dont les produits d'hydrogénation n'ont aucun débouché actuellement.

L'hydrogénation sous pression de l'acide furoïque en présence de différents catalyseurs conduit à l'acide tétrahydrofuroïque mais aussi à des produits d'hydrogénolyse ; c'est pourquoi il est préférable d'hydrogéner un ester.

⁽³⁾ U. S. Pat. 2 041 184, 1936 ; *Chem. Abstr.*, 1936, **30**, 4515.

⁽⁴⁾ ANDRISANO, *Boll. sci. facoltà chim. ind. Bologna*, 1949, **7**, 66.

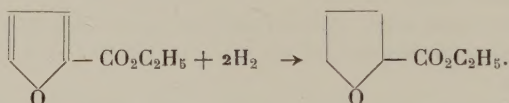
Préparation du furoate d'éthyle. — Cet ester se prépare facilement avec des rendements de 85 à 88,5 p. 100 par les méthodes classiques. Il distille à 83° sous 10 mm et cristallise en gros prismes transparents fondant à 32°-33°.



Préparation du tétrahydrofuroate d'éthyle. — L'hydrogénation du furoate d'éthyle s'effectue en présence de nickel de Raney avec ou sans solvant, sous une pression d'hydrogène d'une centaine d'atmosphères et à 130° environ.

Nous avons obtenu les meilleurs résultats (rendement pratiquement quantitatif) avec l'acétate d'éthyle comme solvant en présence de nickel de Raney préparé selon A. Pavlic et H. Adkins⁽⁵⁾.

Le tétrahydrofuroate d'éthyle est un liquide incolore bouillant à 80° sous 11 mm.



Avant d'ouvrir le pont époxyde du tétrahydrofuroate d'éthyle, nous avons essayé d'appliquer à cet ester deux réactions qui ont donné des résultats avec des carbures tétrahydrofuranniques : la réaction de Friedel-Crafts et la déshydratation.

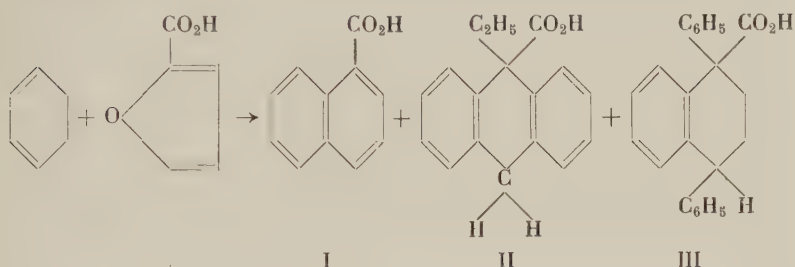
A. — Réaction de Friedel-Crafts sur le tétrahydrofuroate d'éthyle. — En série furannique, le noyau a des propriétés chimiques semblables à celles du noyau benzénique et de nombreux dérivés ont été obtenus par la réaction de Friedel-Crafts sur des substances possédant un noyau furannique.

Mais les époxydes sont également utilisés dans la réaction de Friedel-Crafts : c'est ainsi que l'alcool phényléthylique est préparé industriellement par action de l'oxyde d'éthylène sur le benzène.

De même, il existe des réactions où le noyau furannique réagit par son oxygène pontal, mais ces réactions ne sont pas très simples et on obtient souvent plusieurs substances difficiles à séparer. Par exemple,

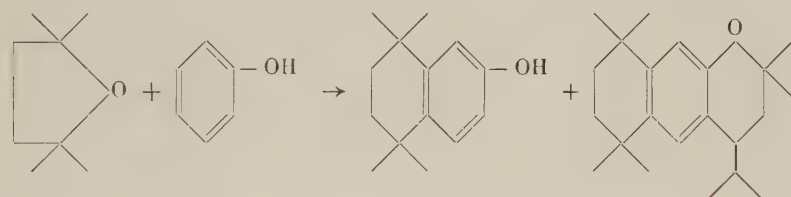
(5) A. PAVLIC et H. ADKINS, *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, **68**, 1471.

Price et ses collaborateurs ⁽⁶⁾ ⁽⁷⁾, en faisant réagir l'acide furoïque sur le benzène en présence de chlorure d'aluminium, ont obtenu la réaction suivante :



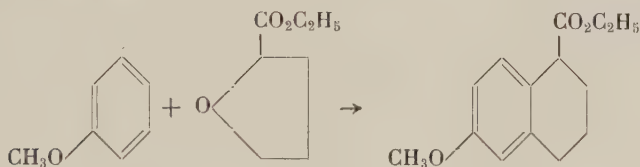
I a été obtenu avec 10 p. 100 de rendement; II et III n'ont pu être séparés. Avec le furoate de méthyle⁽⁸⁾, la réaction est plus simple et les rendements sont meilleurs, les esters pouvant être séparés par distillation.

Quant aux dérivés tétrahydrofuranniques, le seul exemple que nous avons trouvé est le suivant ⁽⁹⁾ :



Dans ce cas encore, on n'obtient pas un dérivé unique mais les rendements sont acceptables et la formation des corps obtenus est plus facile à expliquer.

En faisant réagir le tétrahydrofuroate d'éthyle sur l'anisole, nous voulions préparer le méthoxy-6 tétrahydro-1-2-3-4 naphtoate d'éthyle suivant la réaction :



(*) PRICE, CHAPLIN, GOLDMAN, KREBS et SCHAFER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, **63**, 1857.

(¹) C. C. PRICE, C. C. CHAPLIN et M. RIEGER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, **64**, 2227.

(⁸) C. C. PRICE et C. F. HUBER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, **64**, 2136.

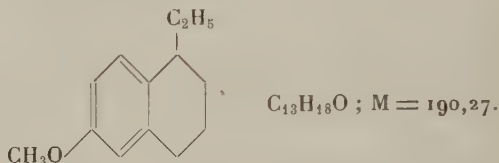
(¹¹) H. A. BRUSON et J. W. KROEGER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1940, **62**, 36.

Nous nous sommes inspirés des travaux de Charles C. Price ⁽¹⁰⁾ qui, après de nombreux essais, a mis au point l'action de l'acide furoïque sur l'anisole avec des rendements de 7,9 à 19,8 p. 100.

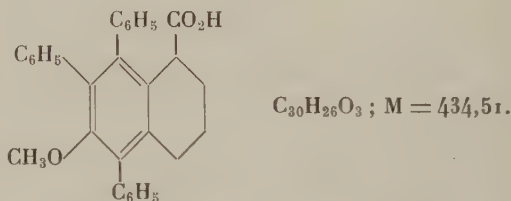
L'anisole a été utilisé comme réactif et comme solvant. Après traitement habituel, nous avons recueilli du phénol identifié par ses propriétés physiques, par son action sur le chlorure ferrique et par un dérivé caractéristique (acide phénoxyacétique).

De plus, nous avons isolé en petite quantité deux sortes de cristaux : les uns fondent à 54° et les autres à 198°-200°.

Les cristaux fondant à 54° absorbent dans l'ultra-violet et ont un indice de saponification nul. D'après l'analyse, nous pouvons leur attribuer, sous toute réserve, la formule suivante :



On peut concevoir la formation d'une telle substance par la décarboxylation du produit attendu. Les cristaux fondant à 198°-200° se présentent sous la forme de paillettes brillantes. Ils absorbent dans l'ultra-violet et le dosage du groupement méthoxyle, en supposant un méthoxyle par molécule, leur donne une masse moléculaire de 434. Leur analyse est compatible avec la formule suivante :

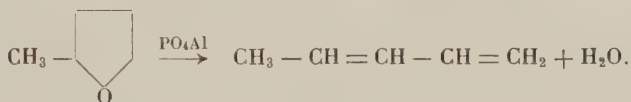


Pour confirmer la structure des deux sortes de cristaux, il faudrait naturellement pousser beaucoup plus loin cette étude. Nous avons simplement constaté que cette réaction n'est pas simple et que les rendements sont très faibles (de l'ordre de quelques pour cents). Notre but étant de trouver des dérivés du furfural susceptibles d'être intéressants au point de vue industriel, nous avons abandonné cette question.

B. — Essai de déshydratation du tétrahydrofuroate d'éthyle. —
H. Guinot et ses collaborateurs des usines de Melle indiquent dans un

⁽¹⁰⁾ C. C. PRICE, H. I. ENOS jr. et W. KAPLAN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 2261.

brevet de 1936 ⁽¹¹⁾ qu'ils ont obtenu le pentadiène-1-3 (pipérylène) avec un rendement de 90 p. 100 en faisant passer le méthyl-tétrahydrofuranne sur du phosphate d'aluminium à 350° :



Puis les chercheurs de l'I. G. Farben Industrie ⁽¹²⁾ ont appliqué cette même technique de déshydratation au tétrahydrofuranne. On estime que le cinquième du butadiène produit en Allemagne pendant la guerre provient de cette source.

Enfin, R. Paul et S. Tchelitcheff ⁽¹³⁾ ont traité de la même façon l'éthyltétrahydrofuranne et le méthyltétrahydropyranne pour obtenir dans chaque cas un mélange d'hexadiènes. D'ailleurs, la déshydratation des carbures tétrahydropyranniques s'effectue avec des rendements inférieurs car le noyau tétrahydropyrannique est beaucoup plus stable que le noyau tétrahydrofurannique.

En appliquant cette méthode au tétrahydrofuroate d'éthyle, nous espérons obtenir du pentadiène-2-4 oate d'éthyle ou, tout au moins, des dérivés du butadiène.

Nous avons donc fait passer des vapeurs de tétrahydrofuroate d'éthyle sur du phosphate d'aluminium à 350°.

Nous avons recueilli, en plus du tétrahydrofuroate non transformé, deux liquides bouillant respectivement à 54°-55° et 98°-99° à la pression ordinaire.

1) Le liquide bouillant à 54°-55° possède une odeur furannique et il absorbe de l'hydrogène et du brome. Son spectre ultraviolet ne décèle pas de conjugaison et il ne donne pas d'adduct avec l'anhydride maléique. Enfin, son indice de réfraction est de 1,422 à 15°.

Toutes ces considérations nous ont amenés à supposer que nous avions affaire au dihydro-2-3 furanne. Or, dans la bibliographie, nous avons appris que le dihydro-2-3 furanne a été isolé pour la première fois en 1945 par C. L. Wilson ⁽¹⁴⁾ en décomposant à haute température des vapeurs de tétrahydrofuronitrile et de tétrahydrofuroate de méthyle

⁽¹¹⁾ Brevet français 811 695 du 3 janvier 1936.

⁽¹²⁾ Brit. Pat. 506 038 du 18 novembre 1937 ; Brit. Pat. 844 893 du 18 octobre 1938.

⁽¹³⁾ R. PAUL et S. TCHELITCHEFF, *Comptes Rendus*, 1946, **223**, 1136.

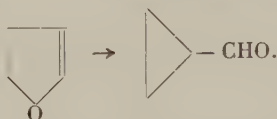
⁽¹⁴⁾ C. L. WILSON, *J. Chem. Soc.*, 1945, 58.

sur des catalyseurs déshydratants tels que le phosphate de sodium et le silica-gel :

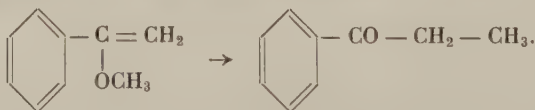


2) Le liquide bouillant à 98°-99° correspond au cyclopropane-carboxaldéhyde que C. L. Wilson a également obtenu, surtout lorsque la température est supérieure à 400°. En effet, notre produit a des propriétés physiques semblables et sa dinitro-2-4 phénylhydrazone, dont l'analyse a été faite, fond également à 172°-175°.

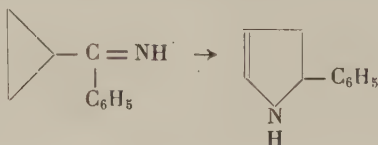
D'après Wilson, le formyl-cyclopropane provient d'un réarrangement du dihydro 2-3 furanne, ce qu'il a prouvé en passant de l'un à l'autre :



D'ailleurs Claisen ⁽¹⁵⁾ a signalé en 1896 que quelques éthers vinyliques se réarrangent en produits carbonylés. Par exemple, il a converti par chauffage l' α -méthoxystyrène en propiophénone :



Enfin, nous pouvons citer le travail de Cloke et Murray ⁽¹⁶⁾, en série hétérocyclique, qui ont obtenu un dérivé de la pyrroline par un réarrangement semblable :

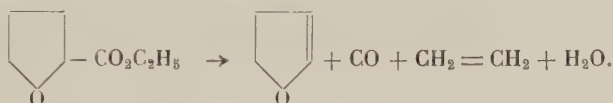


Contrairement à ce que nous attendions, le tétrahydrofuroate d'éthyle

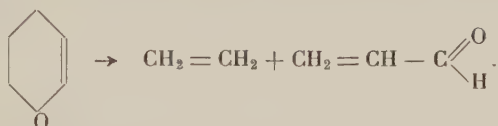
⁽¹⁵⁾ CLAISEN, *Ber. Chem. Gesells.*, 1896, **29**, 2931.

⁽¹⁶⁾ CLOKE et MURRAY, *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, **68**, 126.

ne se déshydrate donc pas, dans ces conditions, en produit diénique. L'analyse des gaz nous permet de formuler la réaction :



Remarque. — Le réarrangement signalé par C. L. Wilson a une importance historique. En effet, le dihydro-2-3 furanne a des propriétés chimiques tout à fait semblables à celles du dihydro-2-3 pyranne. Or cet auteur, en voulant vérifier si le dihydropyranne se réarrange en cyclobutane carboxaldéhyde, a obtenu de l'éthylène et de l'acroléine, ce qui peut s'expliquer par une réaction inverse de la synthèse de Diels-Alder :



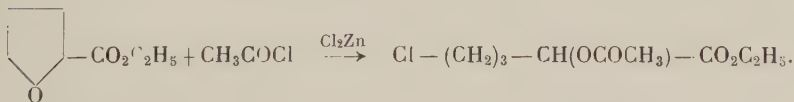
Inversement, des chercheurs ont fait récemment la synthèse de produits dihydropyranniques en condensant des produits carbonylés α -éthyléniques avec des produits éthyléniques,

C. — **Synthèse de l'acide amino-6 caproïque à partir du tétrahydrofuroate d'éthyle.** — De nombreux produits tétrahydrofuranniques ou pyranniques sont ouverts par l'acide bromhydrique en solution aqueuse ou acétique pour donner respectivement des dibromures-1-4 ou 1-5.

R. Paul et C. L. Wilson ont constaté que l'acide tétrahydrofuroïque (et ses esters) ne peut donner dans ces conditions l'acide dibromo-2-5 valérianique avec de bons rendements, car l'acide bromo-5 hydroxy-2 valérianique intermédiaire se décompose.

Nous avons alors repris un travail de R. Paul ⁽¹⁷⁾ qui a fait la synthèse du dichloro-2-5 valérianate de méthyle à partir du tétrahydrofuroate d'éthyle.

En effet, le tétrahydrofuroate d'éthyle est ouvert par le chlorure d'acétyle en présence de chlorure de zinc avec des rendements de 87-93 p. 100 :

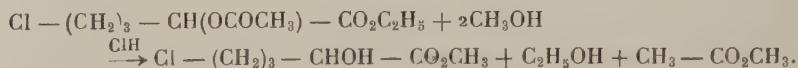


(17) R. PAUL, *Comptes Rendus*, 1941, **212**, 398.

Contrairement à d'autres produits tétrahydrofuranniques, l'ouverture du cycle se fait sélectivement : on n'obtient qu'un produit dont l'atome de chlore est en ω du carboxyle. Le groupement carboxyle en α de l'oxygène hétérocyclique a donc une influence indéniable puisque l'acide tétrahydrofuroïque réagit d'une manière nettement différente des carbures ou des alcools tétrahydrofuranniques.

L'acétoxy-2 chloro-5 valérienate d'éthyle est un liquide incolore bouillant à 140° sous 12 mm.

Par méthanolyse, l'alcool est libéré et l'ester éthylique est transformé en ester méthylique :



Cet alcool est instable et perd de l'acide chlorhydrique par distillation. C'est pourquoi le produit brut est traité par le chlorure de thionyle en présence de pyridine :



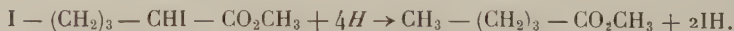
Le dichloro-2-5 valérienate de méthyle est obtenu avec un rendement de 70-81 p. 100 à partir de la chloracétine. C'est un liquide incolore bouillant à 116° sous 12 mm. Il a été caractérisé par sa transformation en amide.

R. Paul considère l'acide dichloro-2-5 valérianique et ses esters, en particulier, comme un bon point de départ pour la synthèse de la proline et de l'ornithine.

En 1955, Stanley F. Birch et ses collaborateurs ⁽¹⁸⁾ ont transformé ce dichlorure en diiodure et, par action du malonate d'éthyle, ont obtenu finalement l'acide cyclopentane-dicarboxylique trans.

Pour notre part, nous avons essayé d'éliminer les deux atomes de chlore, pour obtenir un dérivé du cyclobutane, par différents moyens : le zinc dans l'alcool bouillant, le lithium dans l'éther et le magnésium dans le tétrahydrofuranne sont sans action. Le sodium dans le benzène ou le toluène donne lieu à des réactions complexes.

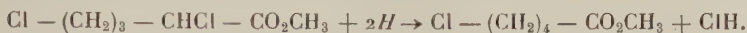
Le passage du dichlorure au diiodure se fait très facilement par action de l'iode de sodium dans l'acétone et ce diiodure est nettement plus réactif : malheureusement, en milieu acétonique ou alcoolique, il n'est pas cyclisé par le zinc, mais simplement réduit :



Nous avons en effet obtenu un liquide incolore distillant à $127-130^\circ$ sous la pression ordinaire qui a été identifié par passage à l'anilide et à la *p*.toluidide de l'acide valérianique. En effet, suivant la méthode de

(18) STANLEY F. BIRCH et coll., *J. Org. Chem.*, 1955, **20**, 1181.

Douglas V. N. Hardy ⁽¹⁹⁾, les esters réagissent sur les magnésiens de l'aniline et de la *p.* toluidine pour donner l'anilide et la toluidide de l'acide correspondant. L'action du zinc et de l'acide acétique est plus intéressante car la réduction des atomes de chlore est sélective : seul l'atome de chlore en α du carboxyle réagit :



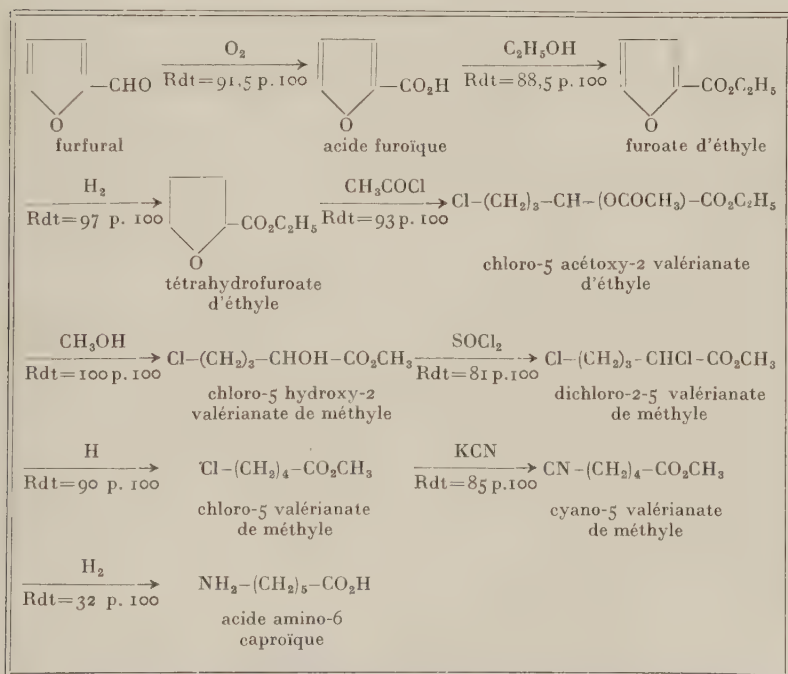
Le chloro-5 valérianate de méthyle bouillant à 92° sous 16 mm est obtenu avec un rendement de 90 p. 100. Il a été identifié par passage à l'amide et à l'anilide.

Ce dérivé chloré conduit au nitrile correspondant par action du cyanure de potassium en milieu hydroalcoolique avec un rendement de 85 p. 100 :



TABLEAU I

*Synthèse de l'acide amino-6 caproïque
à partir du furfural en passant par l'acide furoïque.*



⁽¹⁹⁾ DOUGLAS V. N. HARDY, *J. Chem. Soc.*, 1936, 398.

Le cyano-5 valérienate de méthyle est un liquide incolore bouillant à 119°-120° sous 9 mm.

Ce nitrile-ester est saponifié par la potasse en un diacide qui été identifié avec l'acide adipique (indice d'acide et point de fusion du mélange) :



Enfin, par hydrogénation sous pression en présence de nickel de Raney et d'ammoniac, le cyano-5 valérienate de méthyle conduit à l'acide amino-6 caproïque, comme nous le montrerons dans le chapitre suivant :



Nous pouvons donc conclure que cette synthèse de l'acide aminé peut se faire avec de bons rendements mais, comme le montre le tableau I, les étapes sont nombreuses.

D. — Action des cyanures sur le chloro-5 acétoxy-2 valérienate d'éthyle. — Comme dernière étude sur le tétrahydrofuroate d'éthyle, nous avons fait agir différents cyanures sur le produit d'ouverture du tétrahydrofuroate d'éthyle par le chlorure d'acétyle.

Ce dérivé chloré a une nette tendance à se cycliser pour redonner le tétrahydrofuroate d'éthyle ; pour faire la synthèse du nitrile correspondant, il ne faut donc pas utiliser les cyanures alcalins en milieu hydroalcoolique.

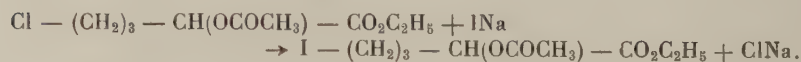
Nous avons effectué de nombreux essais en faisant varier la nature du solvant et en utilisant divers cyanures :

— avec le cyanure de potassium (seul ou en présence d'iodure de potassium) dans l'éthylène glycol, on obtient surtout du tétrahydrofuroate d'éthyle et un peu de nitrile ;

— avec le mélange cyanure de cuivre-cyanure de potassium dans le glycol, ou bien avec le cyanure de potassium dans l'acétone, on obtient un peu de tétrahydrofuroate et on récupère le produit de départ ;

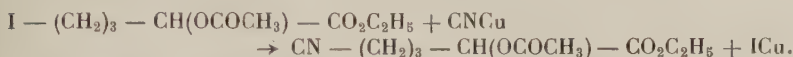
— les cyanures de cuivre et d'argent sans solvant sont sans action.

Le dérivé chloré se montrant peu actif, nous avons fait le dérivé iodé par action de l'iodure de sodium dans l'acétone :

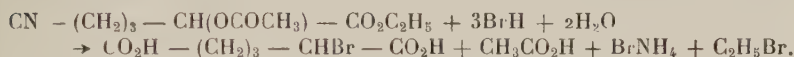


Ce dérivé iodé, peu stable, se décomposant à la distillation, nous avons opéré avec le produit brut. La seule méthode qui nous ait permis

d'obtenir le nitrile (avec un rendement de 63 p. 100) consiste à faire agir le cyanure de cuivre sans solvant sur le dérivé iodé :



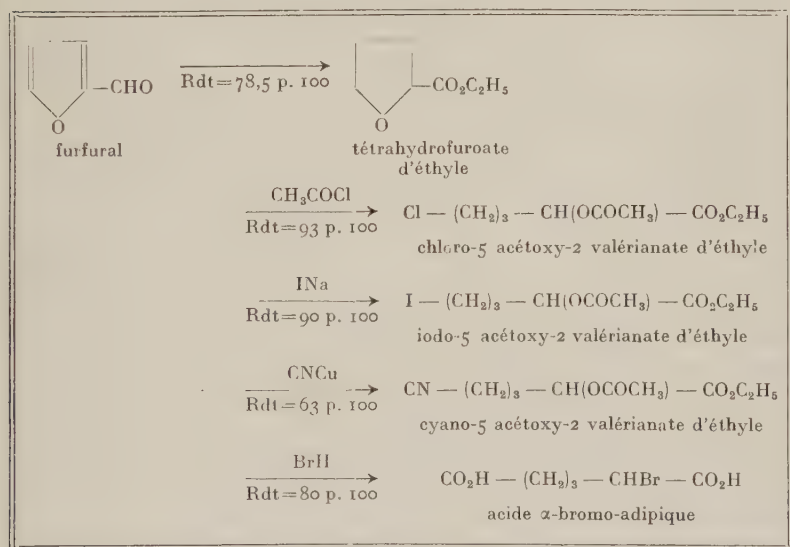
Le cyano-5 acétoxy-2 valérianate d'éthyle est un liquide incolore bouillant à 128°-131° sous 2 mm. L'acide bromhydrique concentré hydrolyse ce nitrile-ester en un diacide bromé fondant à 126° qui a été identifié par son indice d'acide et son analyse comme étant l'acide α -bromo-adipique :



En conclusion, l'atome de chlore ou d'iode du chloro-5 ou de l'iodo-5 acétoxy-2 valérianate d'éthyle est peu réactif et la préparation du nitrile correspondant s'effectue difficilement. Par hydrolyse de ce nitrile, on

TABLEAU II

Synthèse de l'acide α -bromoadipique à partir du furfural.



obtient l'acide α -bromoadipique qui est certainement plus facile à obtenir à partir du furfural en passant par le tétrahydrofuranne puis par l'acide adipique.

Partie expérimentale.

Préparation de l'acide furoïque, $C_5H_4O_3$. — 1) D'APRÈS LE BREVET AMÉRICAIN 2 407 066. — *Préparation du catalyseur* (exemple 5). — 50 g de sulfate de cuivre, 0,5 g de nitrate d'argent et 5 g de nitrate de cérium sont dissous dans 1 500 cm³ d'eau chaude qu'on porte à ébullition. On ajoute à la solution bouillante 19 g de soude dans 500 cm³ d'eau. On lave le précipité en agitant et décantant avec deux fois 1 litre d'eau bouillante.

L'appareil utilisé est un tricol de 3 litres dont deux tubulures comportent un tube à dispersion de gaz (porosité 3) par lequel on fait arriver l'air ou l'oxygène. Par la tubulure centrale, on a fait passer un agitateur mécanique, une ampoule à brome et un tube à dégagement surmonté d'un réfrigérant à reflux.

Le catalyseur est versé dans le tricol et mis en suspension dans 1 litre d'eau contenant 4,1 g de soude. La suspension est agitée vigoureusement et le tricol est chauffé au bain-marie à 55°. A ce moment, on fait barboter l'air ou l'oxygène. Par l'ampoule à brome, on verse 9,6 g de furfural en 2 heures. Lorsque l'addition est terminée, on ajoute 4,1 g de soude et reverse 9,6 g de furfural en 2 heures et ainsi de suite.

Après filtration, on acidifie le filtrat par l'acide sulfurique dilué (papier rouge Congo) et on concentre sous vide. Par refroidissement, l'acide furoïque cristallise. On essore et sèche.

En faisant arriver de l'air par les tubes à dispersion, les rendements ont été de 71,4 p. 100.

Lorsque l'agent oxydant est l'oxygène, les rendements ont été de 78 p. 100 mais l'oxydation a été incomplète : le test à l'acétate d'aniline montrait la présence de furfural dans les deux cas.

2) D'APRÈS ANDRISANO. — *Préparation du catalyseur*. — 51 g de nitrate d'argent sont versés dans 1,5 litre d'eau portée à ébullition.

On précipite par 12 g de soude dans 200 cm³ d'eau et, après décantation, on lave 3 fois avec 2 litres d'eau.

L'appareil utilisé est le même que dans l'exemple précédent mais le réfrigérant à reflux est inutile puisqu'on opère à température ordinaire. Le catalyseur est suspendu dans 1,5 litre d'eau contenant 6 g de soude. La suspension est agitée vigoureusement par l'agitateur mécanique et l'oxygène arrive par les tubes à dispersion. Le furfural contenu dans l'ampoule à brome tombe goutte à goutte : 14,4 g sont versés en 2 heures. Lorsque l'addition est terminée, on reverse 6 g de soude et 14,4 g de furfural sont ajoutés en 2 heures. Après 8 opérations, on acidifie au rouge Congo par une solution d'acide sulfurique dilué (1 : 4). Au refroidissement, l'acide cristallise. On essore et lave avec un peu

d'eau froide. Les cristaux sont séchés à l'air sur papier-filtre (107 g), Par concentration des eaux de lavage et des eaux-mères, on recueille finalement 123 g d'acide furoïque ($R_{dt} = 91,5$ p. 100).

Cet acide légèrement jaune peut être recristallisé dans le tétrachlorure de carbone pour donner des cristaux blancs ($F = 129^{\circ}-130^{\circ}$).

Préparation du furoate d'éthyle, $C_7H_8O_3$. — 224 g d'acide furoïque, 1 litre d'alcool absolu et 30 g d'acide sulfurique concentré sont chauffés 6 heures à ébullition dans un ballon de 2 litres. On chasse l'alcool, extrait à l'éther et lave la solution éthérée à l'eau, au bicarbonate, puis à l'eau. Après distillation on recueille 247 g de furoate d'éthyle.

$R_{dt} = 88,5$ p. 100 ; $E_{10} = 83^{\circ}$; $F = 320-330$.

Préparation du tétrahydrofuroate d'éthyle, $C_7H_{12}O_3$. — Dans une bombe à hydrogèner d'un litre, on verse 140 g de furoate d'éthyle dissous dans 140 cm³ d'acétate d'éthyle et 12 g de nickel de Raney. On opère à 100° sous une pression de 100 à 140 atmosphères. L'hydrogénation est complète en 4 heures. Après avoir filtré et distillé, on recueille 136,5 g de tétrahydrofuroate d'éthyle.

$R_{dt} = 97$ p. 100 ; $E_{12} = 81^{\circ}$; $n_D^{15} = 1,439$.

Réaction de Friedel-Crafts sur le tétrahydrofuroate d'éthyle. — Dans un tricol d'un litre comprenant un agitateur mécanique et un réfrigérant à reflux, on verse 500 g d'anisole distillé et 72 g de tétrahydrofuroate d'éthyle. La température est maintenue entre 60° et 70° et on ajoute 140 g de chlorure d'aluminium sublimé en trois quarts d'heure. On chauffe 12 heures à 65° et, après avoir ajouté 20 g de chlorure d'aluminium, on maintient la température pendant 10 heures aux environs de 80°. Le mélange chaud est versé dans 1 litre d'acide sulfurique à 10 p. 100 contenant 500 g de glace pilée et on laisse reposer une nuit l'hydrolysat brun. Puis on ajoute un demi-litre d'éther pour faciliter la séparation ; on décante, extrait les eaux à l'éther, lave la solution éthérée à l'eau puis avec une solution de carbonate de sodium à 10 p. 100. On sèche sur sulfate de sodium et chasse l'éther et l'anisole en excès. En laissant reposer le liquide, des cristaux apparaissent sous forme de paillettes brillantes qui sont essorées et recristallisées dans le tétrachlorure de carbone ($F = 198^{\circ}-200^{\circ}$) : on recueille ainsi 2,5 g de cristaux purs.

En distillant le liquide débarrassé des paillettes, on recueille une fraction bouillant à 90° environ sous 20 mm et une fraction bouillant à 100°-120° sous 20 mm.

Le résidu, distillé sous 0,01 mm, ne passe pas à point fixe mais cris-

tallise à la température ordinaire. Les cristaux sont débarrassés du liquide les accompagnant par absorption de ce liquide sur plaque poreuse et les cristaux sont recristallisés dans le méthanol et l'eau ($F = 54^\circ$).

1) La fraction $E_{20} = 90^\circ$ cristallise dans un mélange glace-sel et possède une forte odeur de phénol. Avec le chlorure ferrique, on obtient une coloration violette et enfin l'acide chloracétique réagit en présence de soude pour donner l'acide phénoxyacétique ($F = 97^\circ$). Cette fraction qui est la plus importante (26,5 g) est donc le phénol.

2) La fraction $E_{20} = 100^\circ\text{--}120^\circ$ est lavée à la soude N et redistillée. $E_{11} = 80^\circ$; $n_D^{15} = 1,442$. Il s'agit donc du tétrahydrofuroate qui n'a pas réagi (9 g).

3) *Analyse des paillettes fondant à $198^\circ\text{--}200^\circ$* : Pour $C_{30}H_{26}O_3$ calc. p. 100 : C, 82,92; H, 6,03; OCH_3 : 7,14. — Tr. : C, 82,49; H, 6,29; OCH_3 : 7,14.

4) *Analyse des paillettes fondant à 54°* : Pour $C_{13}H_{18}O$ calc. p. 100 : C 82,06; H, 9,54 — Tr. : C, 82,07; H, 9,72; C, 81,75; H, 9,53.

Préparation du dihydro-2-3 furanne, C_4H_6O . — 37 g de tétrahydrofuroate d'éthyle contenus dans une ampoule à brome tombent goutte à goutte en 2 heures dans un ballon de 100 cm³ chauffé à 200° environ. Les vapeurs sortant du ballon sont entraînées par un courant de gaz carbonique vers un tube à catalyse en pyrex de 70 cm de long et 2 cm de diamètre. Ce tube, qui est maintenu à une température de 350°, contient de la pierre ponce et du phosphate d'aluminium. Les vapeurs sortant du tube sont condensées par un réfrigérant et les produits plus volatils sont recueillis dans deux pièges à acetone-carboglace. Les gaz sortant de l'appareil passent dans deux flacons laveurs contenant de la soude, puis dans un débit-mètre et enfin dans un Deville.

4 g d'ester inchangé ont été condensés et on récupère 4,5 g de produits volatils dans les pièges.

Le volume des gaz dégagés est égal à 3,55 litres.

L'analyse de ces gaz a été effectuée à l'aide d'un appareil d'Orsat :

Gaz carbonique	4,5 p. 100
Ethylénique	41,5 »
Oxygène	3 »
(D'où) azote	12 »
Oxyde de carbone	35 »
	96 0 p. 100

Les produits volatils, séchés sur carbonate de potassium, sont séparés en 2 fractions :

1) $E_{760} = 54^\circ\text{--}55^\circ$; 4 g : dihydro-2-3 furanne ; $n_D^{15} = 1,422$; Rdt = 22 p. 100.

2) $E_{760} = 98^{\circ}.99^{\circ}$; 0,5 g: cyclopropane-carboxaldéhyde; dinitro-2 4 phénylhydrazone : $F = 172^{\circ}.175^{\circ}$ (acétate d'éthyle).

Anal. : Pour $C_{10}H_{10}O_4N_4$ calc. p. 100 : N, 22,39. — Tr. : N, 22,24.

Action du chlorure d'acétyle sur le tétrahydrofuroate d'éthyle : préparation du chloro-5 acétoxy-2 valériane d'éthyle, $C_9H_{15}O_4Cl$. — Dans un ballon de 500 cm³ muni d'un bon réfrigérant ascendant, on introduit 72 g de tétrahydrofuroate d'éthyle, 51 g de chlorure d'acétyle fraîchement distillé sur diméthylaniline et 0,1 g de chlorure de zinc fraîchement fondu. On chauffe à douce ébullition pendant 4 heures : la solution se colore en brun foncé. Après avoir chassé le chlorure d'acétyle en excès, on rectifie sous vide.

On recueille 103 g de chloro-5 acétoxy-2 valériane d'éthyle.

Rdt = 93 p. 100; $E_{12} = 140^{\circ}$; $n_D^{45} = 1,4435$.

Méthanolyse du chloro-5 acétoxy-2 valériane d'éthyle : préparation du chloro-5 hydroxy-2 valériane de méthyle, $C_6H_{11}O_3Cl$. — 97 g de chloracétine sont chauffés à ébullition avec 112 g de méthanol contenant 1,5 p. 100 d'acide chlorhydrique dans un ballon de 500 cm³ surmonté d'une longue colonne munie d'un déflegmateur. Le chauffage est réglé de telle façon que le thermomètre du déflegmateur indique une température inférieure à 55°. Dans ces conditions, on recueille en 4 heures 36 g d'acétate de méthyle (quantité théorique = 32 g). Le solvant est évaporé à la trompe à eau. On opère avec le produit brut.

Préparation du dichloro-2-5 valériane de méthyle, $C_6H_{10}O_2Cl_2$. — Dans un tricol de 500 cm³ muni d'une ampoule à brome, d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant ascendant, on verse 77 g de chloro-5 hydroxy-2 valériane de méthyle et 60 g de pyridine sèche. La solution étant agitée et refroidie par un bain de glace, 50 g de chlorure de thionyle est versée, tout se prend en masse mais cette masse se redissout progressivement. Quand tout le chlorure est ajouté, on chauffe le tricol aux environs de 100° jusqu'à ce que le dégagement de gaz sulfureux par le réfrigérant cesse. On reprend par l'eau et extrait à l'éther. La solution éthérée est lavée à l'eau puis avec une solution de bicarbonate de sodium et enfin séchée sur sulfate de sodium. On chasse l'éther et distille sous vide. On recueille 69 g de dichloro-2-5 valériane de méthyle.

Rdt = 81 p. 100; $E_{12} = 116^{\circ}$; $n_D^{45} = 1,4595$.

Identification. — On verse dans un tube à essais 1 g de dichlorure et 12,5 cm³ d'ammoniaque concentrée. On agit à température ordinaire pen-

dant 2 heures et laisse cristalliser à la glacière. On essore et cristallise dans l'eau. La dichloro-2-5 valéramide cristallise en lamelles soyeuses. $F = 65^{\circ}$.

Préparation du diiodo-2-5 valérianate de méthyle, $C_6H_{10}O_2I_2$. — Dans un ballon de 500 cm³ muni d'un réfrigérant ascendant et d'un agitateur mécanique, on dissout 35 g d'iodure de sodium dans 230 cm³ d'acétone. On verse 18,5 g de dichlorure et chauffe 2 heures à ébullition. On chasse les deux tiers de l'acétone et reprend par l'eau pour dissoudre le chlorure de sodium formé. On sépare la couche inférieure colorée et extrait la solution aqueuse à l'éther. On rassemble la solution éthérée et la couche colorée pour les agiter avec un peu de mercure : la solution se décolore. On filtre, sèche sur sulfate de sodium et chasse l'éther. On utilise le diiodure brut.

Action du zinc sur le diiodo-2-5 valérianate de méthyle. — Dans un tricol de 250 cm³ muni d'une ampoule à brome, d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant ascendant, on verse 50 cm³ d'alcool absolu et 20 g de zinc en poudre. Le diiodure obtenu dans la manipulation précédente est versé goutte à goutte en 2 heures dans l'alcool bouillant doucement. On chasse l'alcool, reprend par l'eau et filtre sur Büchner. Le filtrat est extrait à l'éther de pétrole et séché sur chlorure de calcium. On chasse le solvant et distille. On obtient 8 g de valérianate de méthyle.

Rdt = 69 p. 100 ; $E_{760} = 127^{\circ}$ -130°.

Identification. — On verse 5 g de bromure d'éthyle sur 1 g de magnésium recouvert de 30 cm³ d'éther anhydre. Puis on verse goutte à goutte 4 g d'aniline distillée et 1 g d'ester à identifier. On fait bouillir 10 minutes et ajoute de l'acide chlorhydrique dilué. On extrait à l'éther, sèche sur sulfate de sodium et chasse l'éther. On obtient ainsi de la valéranilide qu'il faut recristalliser. En opérant avec la *p*.toluidine, on obtient la *p*.toluidide correspondante.

Valéranilide : $F = 63^{\circ}$ (méthanol et eau).

p.toluidide : $F = 70^{\circ}$ (éther de pétrole).

Préparation du chloro-5 valérianate de méthyle, $C_6H_{11}O_2Cl$. — Dans un tricol de 250 cm³ muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant à reflux, on verse 18,5 g de dichlorure, 15 cm³ d'eau et 50 cm³ d'acide acétique. On chauffe 2 heures à ébullition tout en ajoutant 15 g de zinc en poudre par petites portions. L'acétate de zinc précipite. On reprend par un peu d'eau et filtre sur Büchner. Le filtrat est extrait à l'éther et la solution éthérée est lavée par une solution de bicarbonate puis par l'eau. On sèche et distille. On recueille 13,5 g de chloro-5 valérianate de méthyle.

Rdt = 90 p. 100 ; $E_{16} = 92^{\circ}$; $n_D^{45} = 1,4365$.

Identification. — L'ammoniaque concentrée réagit sur l'ester pour donner la chloro-5 valéramide. $F = 72^{\circ}$ (benzène).

Par réaction du magnésien de l'aniline, on obtient la chloro-5 valérani-
lide. $F = 107^{\circ}$ (éther de pétrole).

Préparation du cyano-5 valérianate de méthyle, $C_7H_{11}O_2N$. — On verse 10,5 g de chloro-5 valérianate de méthyle, 6,5 g de cyanure de potassium et 50 cm³ d'alcool éthylique à 80 p. 100 dans un ballon de 250 cm³ muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant ascendant. On chauffe à ébullition pendant 15 heures en agitant vigoureusement. On chasse l'alcool, reprend par l'eau et extrait à l'éther. Après traitement habituel, on recueille 8,5 g de cyano-5 valérianate de méthyle.

$Rdt = 85$ p. 100; $E_d = 119^{\circ}-120^{\circ}$; $n_D^{45} = 1,4315$.

Identification. — Parsaponification, on obtient l'acide adipique. $F = 152^{\circ}$ (éther + éther de pétrole). Le point de fusion du mélange n'est pas abaissé.

Indice d'acide : Calc. : 767. — Tr. : 728.

Préparation de l'iodo-5 acétoxy-2 valérianate d'éthyle, $C_9H_{15}O_4I$. — Dans un ballon muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant ascendant, on chauffe à ébullition pendant 3 heures le chloro-5 acétoxy-2 valérianate d'éthyle avec une solution à 15 p. 100 d'iodure de sodium dans l'acétone. On chasse le solvant aux deux tiers, on reprend par l'eau et extrait à l'éther. On agite la solution éthérée avec un peu de mercure pour la décolorer, on filtre et sèche sur sulfate de soude. On chasse l'éther.

On peut distiller l'iodure sous vide pour le séparer du chlorure mais ce produit étant peu stable, il est préférable d'opérer avec le produit brut.

$E_5 = 135^{\circ}$; $n_D^{16} = 1,485$.

Préparation du cyano-5 acétoxy-2 valérianate d'éthyle, $C_{10}H_{15}O_4N$. — Dans un ballon à distiller de 100 cm³, on verse 14 g d'iodo-5 acétoxy-2 valérianate d'éthyle brut et 8 g de cyanure de cuivre sec. On chauffe à flamme nue jusqu'à ce que la réaction ait lieu (200° environ) et on maintient la température pendant 1 heure en évitant de distiller les produits formés. On laisse refroidir et on distille à la trompe à eau sans essayer de fractionner; on recueille un liquide jaune possédant une odeur fétide due certainement à l'iodure de cyanogène que nous avons isolé, sous forme de longues aiguilles incolores, dans une manipulation. Le liquide est lavé à l'eau et extrait au benzène. La solution benzénique est lavée à la soude N, puis à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium et distille :

1) $E_8 = 60^{\circ}\text{--}80^{\circ}$. Ce corps ne contient pas d'iode, pas de chlore ni d'azote; $n_D^{20} = 1,440$; $p = 1$ g. Il s'agit du tétrahydrofuroate d'éthyle.

2) $E_4 = 125^{\circ}\text{--}150^{\circ}$. Liquide légèrement jaune contenant de l'azote. C'est le cyano-5 acétoxy-2 valérianate d'éthyle. $p = 6$ g; $n_D^{20} = 1,470$. Rdt = 63 p. 100.

En redistillant ce nitrile, on obtient un liquide incolore: $E_2 = 128^{\circ}\text{--}131^{\circ}$.

Identification. — Dans un Erlenmeyer de 150 cm³ surmonté d'un réfrigérant ascendant et muni d'un agitateur magnétique, on verse 6 g de nitrile et 40 cm³ d'acide bromhydrique à 62 p. 100. On chauffe à ébullition 3 heures. Au refroidissement, des cristaux de bromure d'ammonium apparaissent. On ajoute de l'eau pour tout dissoudre et extrait à l'éther. On décolore la solution étherée par un courant d'anhydride sulfureux, on lave à l'eau et sèche sur sulfate de sodium. L'éther chassé laisse des cristaux d'acide bromé contenant de l'acide acétique qu'on élimine en tirant sous vide un dessiccateur contenant de la soude. Les cristaux recueillis sont légèrement jaunes et difficiles à purifier par recristallisation. L'alcool recommandé par certains auteurs est trop bon solvant.

Nous avons obtenu 5 g de cristaux incolores en les extrayant en continu par l'éther de pétrole contenant 2 p. 100 d'alcool absolu.

Rdt = 80 p. 100; $F = 126^{\circ}$; indice d'acide : Calc. 498; tr. 494.

Anal. : Pour $C_6H_9O_4Br$ calc. p. 100 : C, 32,02; H, 4,03; Br, 35,51. — Tr. : C, 31,97; H, 4,03; Br, 35,23.

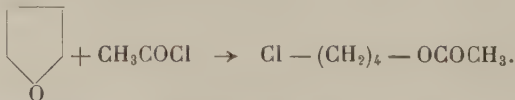
II. — Synthèse à partir du tétrahydrofuranne.

Préparation de l'acide amino-6 caproïque. — Après avoir fait la synthèse de l'acido-7 heptanoïque à partir du tétrahydropyranne, nous avons appliqué notre méthode au tétrahydrofuranne.

Nous allons donc donner brièvement les différentes étapes de la synthèse de l'acide amino-6 caproïque puisque la méthode utilisée est donnée en détail dans le chapitre suivant.

Le point de départ est le tétrahydrofuranne obtenu avec d'excellents rendements par décarbonylation du furfural puis hydrogénation sous pression du furanne.

Préparation du chloro-4 acétoxy-1 butane. — L'ouverture du tétrahydrofuranne par le chlorure d'acétyl en présence de chlorure de zinc se fait avec des rendements de 90 à 95 p. 100 :



Le chloro-4 acétoxy-1 butane est un liquide à odeur fruitée bouillant à $86^{\circ}\text{--}88^{\circ}$ sous 15 mm.

Préparation du cyano-4 acétoxy-1 butane. — Les agents alcalins ont tendance à cycliser le chloro-4 acétoxy-1 butane pour redonner le tétrahydrofuranne, ce qui est normal car une préparation générale des époxydes consiste à faire agir les bases sur les chlorhydrines ou les chloracétines.

Les différents chercheurs qui ont travaillé sur le chloro-4 butanol-1⁽²⁰⁾ ou sur son acétate⁽²¹⁾ ont constaté la difficulté à obtenir les nitriles correspondants : cette difficulté est due principalement à leur tendance à se cycliser et également à la faible mobilité de l'atome de chlore.

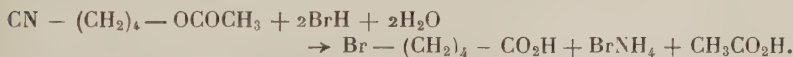
Cornel Crisan⁽²²⁾ a tourné la difficulté en bloquant la fonction alcool du chloro-4 butanol-1 par le dihydropyranne et, après avoir essayé divers cyanures dans différents solvants, il a obtenu le nitrile avec 33 p. 100 de rendement dans les meilleures conditions.

Pour préparer le cyano-4 acétoxy-1 butane à partir du dérivé chloré, nous avons pensé qu'il fallait utiliser un solvant qui n'hydrolyse pas le cyanure de sodium et qui ait un point d'ébullition assez élevé pour que la réaction se fasse. Nous avons utilisé la méthyléthylcétone et nous avons obtenu le nitrile avec un rendement de 60 p. 100 :



Le cyano-4 acétoxy-1 butane est un liquide bouillant à 133° sous 15 mm.

Préparation de l'acide bromo-5 valérianique. — L'acide bromhydrique concentré hydrolyse le cyano-4 acétoxy-1 butane avec un rendement de 80 p. 100. La fonction nitrile est hydrolysée en acide et l'acétate est transformé en bromure :



L'acide bromo-5 valérianique bouillant à 125°-131° sous 6 mm cristallise à la température ordinaire.

Cet acide a été identifié par son anilide.

Les nitriles sont souvent difficiles à séparer par distillation des chlorures ou bromures correspondants et le cyano-4 acétoxy-1 butane que nous avons utilisé contenait toujours une petite quantité de chloro-4 acétoxy-1 butane. Plutôt que de redistiller le nitrile soigneusement, nous avons préféré hydrolyser le nitrile tel quel. Dans ce cas, la petite quantité de chloro-4 acétoxy-1 butane a été transformée par l'acide bromhydrique en chloro-bromure très facile à séparer de l'acide bromé :

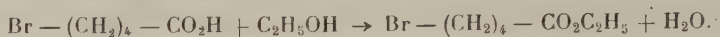


⁽²⁰⁾ C. C. PRICE et coll., *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 2987.

⁽²¹⁾ E. SZARVASI, *Bull. Soc. Chim.*, 1949 [5], **16**, 674 et 1950 [5] ; **17**, 463.

⁽²²⁾ C. CRISAN, *Ann. Chim.*, 1956 [13], **1**, 436.

Préparation du bromo-5 valérianate d'éthyle. — Par estérification de l'acide bromo-5 valérianique, on obtient avec 89 p. 100 de rendement le bromo-5 valérianate d'éthyle :



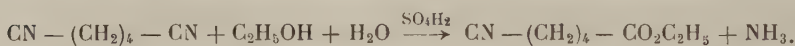
Cet ester est un liquide incolore bouillant à 108°-109° sous 10 mm.

Préparation du cyano-5 valérianate d'éthyle. — Le bromo-5 valérianate d'éthyle réagit sur le cyanure de sodium dans la méthyléthylcétone avec un rendement de 90 p. 100 :



Le cyano-5 valérianate d'éthyle est un liquide incolore bouillant à 135° sous 15 mm. Il faut une bonne colonne à distiller pour séparer le nitrile du dérivé bromé qui risque d'empoisonner le nickel de Raney dans l'hydrogénation du nitrile. Ce nitrile a été identifié par son hydrolyse en acide adipique.

Un brevet japonais ⁽²³⁾ revendique la préparation du cyano-5 valérianate d'éthyle par estérification partielle du dinitrile adipique :



Le rendement indiqué étant de 78 p. 100 et le dinitrile adipique se faisant facilement à partir du tétrahydrofuranne, cette méthode est plus rapide et certainement préférable à la nôtre.

Préparation de l'acide amino-6 caproïque. — Le passage du cyano-5 valérianate d'éthyle à l'acide amino-6 caproïque est assez délicat ; Reppe ⁽²⁴⁾ a hydrogéné ce nitrile-ester sous pression en présence de cobalt de Raney et d'ammoniac : il a obtenu, parmi d'autres produits, l' ϵ -caprolactame mais le rendement n'est pas indiqué.

Yoshikazu Hachihama et ses collaborateurs ⁽²⁵⁾ ont préparé le cyano-5 valérianate d'éthyle à partir du furfural par une autre voie et l'ont hydrogéné en amino-6 caproate d'éthyle mais dans ce cas encore, les rendements ne sont pas indiqués.

Nous avons hydrogéné le nitrile-ester en présence de nickel de Raney sous une pression de 130 kg d'hydrogène avec de l'alcool saturé d'ammoniac. Nous avons obtenu un mélange qui a été traité par de l'acide chlorhydrique concentré et passé sur une colonne échangeuse d'ions ; nous avons recueilli, après trois cristallisations fractionnées, l'acide amino-6 caproïque avec un rendement de 32 p. 100.

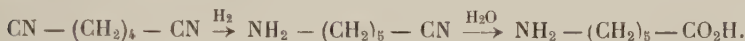
⁽²³⁾ Brevet japonais 6 026 du 21 novembre 1953 ; *Chem. Abstr.*, 1954 ; **48**, 11484.

⁽²⁴⁾ W. REPPE et coll., *Liebigs Ann.*, 1955, **596**, 92.

⁽²⁵⁾ YOSHIKAZU HACHIHAMA et coll., *Technol. Depts. Osaka University*, 1952, **2**, 271 ; *Chem. Abstr.*, 1954, **48**, 5087.

L'hydrogénation du nitrile-ester est donc la partie délicate de notre synthèse et le rendement global en acide aminé à partir du tétrahydrofuranne est bien inférieur à celui que nous avons obtenu à partir du dihydropyranne comme nous le verrons plus loin.

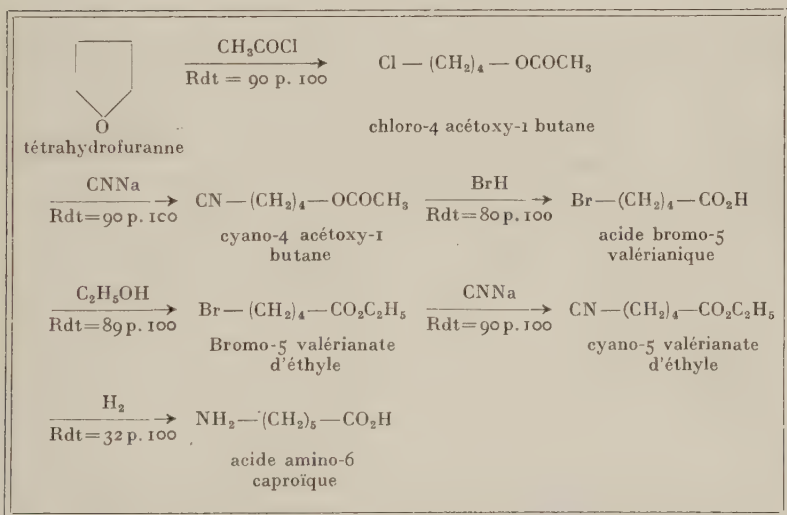
Il semble que la meilleure préparation de l'acide amino-6 caproïque à partir du tétrahydrofuranne consisterait à passer par le dinitrile adipique. En effet de nombreux brevets existent sur l'hydrogénation partielle du dinitrile adipique en amino-6 capronitrile dont l'hydrolyse conduit à l'acide aminé :



Les rendements sont parfois très intéressants mais l'hydrogénation est effectuée sous des pressions très élevées (300 kg) ou bien en présence de catalyseurs tels que l'hydrure de titane.

TABLEAU III

*Synthèse de l'acide amino-6 caproïque
à partir du tétrahydrofuranne.*



Partie expérimentale.

Préparation du chloro-4 acétoxy-1 butane, $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}$. — Dans un ballon d'un litre surmonté d'un réfrigérant à reflux, on verse 100 g de tétrahydrofuranne fraîchement distillé sur sodium, 130 g de chlorure

d'acétyle fraîchement distillé sur diméthylaniline et quelques grains de chlorure de zinc fondu. On chauffe à douce ébullition jusqu'à ce que la température du liquide soit constante (environ 106°). On chasse le chlorure d'acétyle en excès et distille sous vide. On recueille 187 g de chloro-4 acétoxy-1 butane.

Rdt = 90 p. 100; $E_{15} = 86^{\circ}\text{--}88^{\circ}$; $n_D^{22} = 1,433$; $d_4^{22} = 1,081$. R. M. : calculée : 36,43; trouvée : 36,17.

Préparation du cyano-4 acétoxy-1 butane, $C_7H_{11}O_2N$. — Dans un ballon d'un litre muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant, on verse 75,5 g de chloro-4 acétoxy-1 butane, 30 g de cyanure de sodium, 4 g d'iodure de sodium, 400 cm³ de méthyléthylcétone et 10 cm³ d'eau. On chauffe à reflux 48 heures en agitant vigoureusement. On essore le sel précipité et chasse le solvant. On reprend par l'eau et extrait au benzène. La solution benzénique est lavée avec une solution de soude N puis à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium et distille. 63 g de cyano-4 acétoxy-1 butane sont obtenus :

Rdt = 90 p. 100; $E_{15} = 133^{\circ}$.

Préparation de l'acide bromo-5 valérianique, $C_5H_9O_2Br$. — Dans un ballon de 500 cm³ surmonté d'un réfrigérant, on verse 63 g de cyano-4 acétoxy-1 butane et 150 cm³ d'acide bromhydrique concentré. Le mélange est chauffé à reflux 3 heures. On ajoute de l'eau pour dissoudre le bromure d'ammonium formé, on décante la couche inférieure et extrait la solution aqueuse à l'éther. La couche organique et la solution étherée sont mélangées, décolorées à l'anhydride sulfureux et lavées à l'eau. On sèche et distille. On obtient l'acide acétique, le chloro-4 bromo-1 butane ($E_{16} = 82^{\circ}\text{--}83^{\circ}$) et l'acide bromo-5 valérianique.

Les 65 g recueillis cristallisent à la température ordinaire.

Rdt = 80 p. 100; $E_6 = 125^{\circ}\text{--}131^{\circ}$; $F = 39^{\circ}\text{--}40^{\circ}$ (éther de pétrole).

Identification. — Anilide : $F = 98^{\circ}$ (éther).

Préparation du bromo-5 valérianate d'éthyle, $C_7H_{13}O_2Br$. — Dans un ballon de 500 cm³ surmonté d'un réfrigérant, on verse 65 g d'acide bromé, 150 cm³ d'alcool absolu et 3 cm³ d'acide sulfurique concentré. On chauffe à reflux 8 heures puis l'alcool est chassé sous vide. On reprend par l'eau, sépare la couche inférieure et extrait à l'éther. La couche organique et la solution étherée sont réunies, lavées à l'eau et décolorées à l'anhydride sulfureux. La solution étherée est lavée à l'eau, puis avec une solution de bicarbonate et enfin à l'eau. On sèche et distille. On recueille 66,5 g de bromo-5 valérianate d'éthyle.

Rdt = 89 p. 100; $E_{10} = 108^{\circ}\text{--}109^{\circ}$; $n_D^{20} = 1,474$.

Préparation du cyano-5 valérianate d'éthyle, $C_8H_{13}O_2N$. — Dans un ballon d'un litre muni d'un réfrigérant ascendant et d'un agitateur mécanique, on verse 52 g de bromo-5 valérianate d'éthyle, 15 g de cyanure de sodium, 400 cm³ de méthyléthylcétone et 10 cm³ d'eau. On chauffe à reflux 48 heures en agitant vigoureusement. Le solvant est chassé et les sels précipités sont dissous par de l'eau. On extrait au benzène. Après traitement habituel, on recueille 35 g de cyano-5 valérianate d'éthyle.

Rdt = 90 p. 100 ; $E_{15} = 1350$.

Identification. — Dans un Erlenmeyer de 50 cm³ muni d'un réfrigérant ascendant et d'un agitateur magnétique, on verse 1,5 g de nitrile-ester et 10 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. On chauffe à ébullition 6 heures. Au refroidissement, on dissout les cristaux de chlorure d'ammonium en ajoutant de l'eau et on extrait à l'éther. L'éther évaporé laisse des cristaux d'acide adipique que l'on recristallise dans le mélange éther-éther de pétrole.

$F = 152^{\circ}$. Le point de fusion du mélange n'est pas abaissé.

Préparation de l'acide amino 6 caproïque, $C_6H_{13}O_2N$. — Dans un autoclave entièrement en acier inoxydable, on verse 31 g de cyano-5 valérianate d'éthyle, 150 cm³ d'alcool éthylique saturé d'ammoniac à 0° et 15 g de nickel de Raney. On ferme l'autoclave et introduit l'hydrogène (130 atmosphères). L'autoclave est chauffé à 130° jusqu'à ce que la pression reste constante. L'ammoniac et l'hydrogène étant chassés, on ouvre l'autoclave et siphonne le produit. Après avoir rincé plusieurs fois l'autoclave avec de l'alcool, on filtre la solution alcoolique sur verre fritté n° 1 et on chasse l'alcool. Le résidu est repris par 150 cm³ d'eau et 45 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. On fait bouillir 1 heure à reflux, on filtre et on évapore à sec. Le résidu est dissous dans 1 litre d'eau permutée et la solution est passée sur une colonne d'Amberlite IR 4B selon la technique indiquée dans *Organic Syntheses* ⁽²⁶⁾. La colonne est éluée par 2 litres d'eau et la solution collectée est concentrée sous pression réduite à 10 cm³. On ajoute 30 cm³ d'alcool absolu et 50 cm³ d'éther. On laisse à la glacière une nuit, on essore sur verre fritté et sèche au dessiccateur. Le produit est recristallisé trois fois dans le même mélange eau-alcool-éther.

On recueille ainsi 8 g d'acide amino-6 caproïque pur.

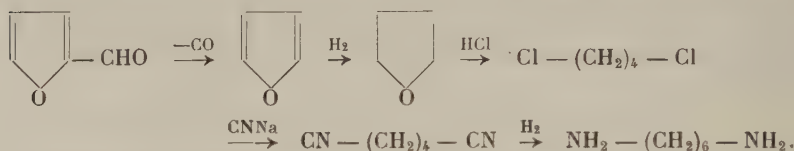
Rdt = 32 p. 100 ; $F = 203^{\circ}$ (point de fusion du mélange non abaissé).

⁽²⁶⁾ *Organic Synth.*, **32**, 13.

III. — Synthèses à partir du tétrahydropyranne.

A. — Préparation de l'heptaméthylène-diamine. — La Société Du Pont de Nemours transforme le furfural en hexaméthylène-diamine utilisée dans la fabrication du nylon-6-6, et c'est là un des principaux débouchés du furfural.

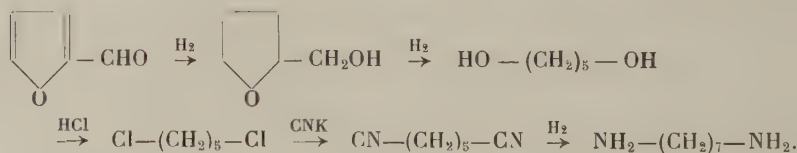
En effet, le furfural est décarbonylé catalytiquement en furanne qui est hydrogéné en tétrahydrofuranne. L'acide chlorhydrique ouvre le tétrahydrofuranne en dichloro-1-4 butane qui, par action d'un cyanure alcalin conduit au dinitrile adipique. L'hydrogénation sous pression du dinitrile donne l'hexaméthylène-diamine, et le nylon-6 6 est le produit de polycondensation de l'acide adipique avec l'hexaméthylène-diamine (l'acide adipique, qui pourrait être obtenu par hydrolyse du dinitrile, est fabriqué plus économiquement à partir du cyclohexanol).



Toutes les étapes de cette synthèse se font avec de bons rendements mais un atome de carbone est perdu dans la décarbonylation et si on calcule le poids de diamine obtenu à partir d'une molécule de furfural, il est évident que cette perte de 12 g dès la première étape est regrettable. Pour conserver ce carbone, on peut opérer avec l'homologue supérieur du tétrahydrofuranne, c'est-à-dire le tétrahydropyranne, qui est préparé à partir du furfural par l'intermédiaire de l'alcool tétrahydrofurfurylique.

Nous avons donc fait la synthèse de l'heptaméthylène-diamine à partir du furfural en nous inspirant de la synthèse précédente. La différence essentielle, cependant, réside dans la stabilité plus grande du tétrahydropyranne qui n'est pas ouvert par l'acide chlorhydrique dans les conditions où le tétrahydrofuranne donne le dichlorobutane, ce qui nous a amenés à utiliser l'acide bromhydrique.

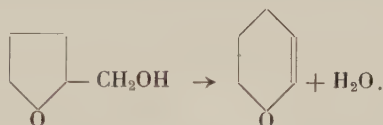
Un brevet italien de Franco Codignola et Mario Piacenza ⁽²⁷⁾ revendique la préparation de l'heptaméthylène-diamine à partir du furfural en passant par le dichloropentane. Ce dichlorure a été obtenu à partir du glycol-1-5, produit d'hydrogénolyse de l'alcool tétrahydrofurfurylique :



⁽²⁷⁾ Brevet italien 415 752 du 2 novembre 1948 ; *Chem. Abstr.*, 1948, 42, 7101.

Tous les rendements ne sont pas indiqués mais le rendement global est certainement inférieur à celui que nous avons obtenu.

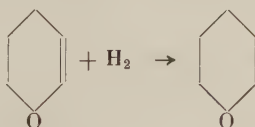
Préparation du dihydropyranne. — En 1933, R. Paul ⁽²⁸⁾, a montré que l'alcool tétrahydrofurfurylique se déshydrate par passage sur alumine à 380° en dihydro-2-3 (γ) pyranne :



Nous avons préparé cet époxyde selon les indications d'*Organic Syntheses* ⁽²⁹⁾ avec un rendement de 65 à 70 p. 100.

Le dihydropyranne est un liquide incolore bouillant à 84°-86° qui possède une odeur éthérée très pénétrante.

Préparation du tétrahydropyranne. — Le dihydropyranne s'hydrogène facilement sous pression en présence de nickel de Raney. L'hydrogénation est exothermique et ne nécessite pas de pressions très élevées : 10 ou 20 kg suffisent mais au laboratoire où l'on dispose d'autoclaves résistant à de fortes pressions, il est préférable d'opérer sous une centaine d'atmosphères, ce qui permet d'hydrogéner une plus grosse quantité de dihydropyranne en une seule opération.



La réaction est pratiquement quantitative. Le tétrahydropyranne est un liquide incolore bouillant à 88°.

Préparation du dibromo-1-5 pentane. — R. Paul ⁽²⁸⁾ a préparé le dibromo-1-5 pentane en faisant barboter de l'acide bromhydrique gazeux dans une solution acétique de tétrahydropyranne.

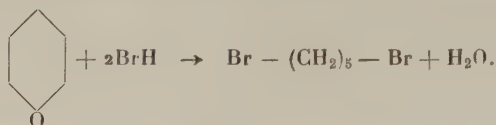
Organic Syntheses ⁽³⁰⁾ recommande de faire agir sur le tétrahydropyranne une solution d'acide bromhydrique à 48 p. 100 et d'acide sulfurique obtenue en réduisant une solution aqueuse de brome par de l'anhydride sulfureux. Les rendements en dibromure sont de 80-82 p. 100. Il est préférable d'utiliser une solution d'acide bromhydrique à 62 p. 100, car, dans ce cas, il est inutile d'opérer en présence d'acide sulfurique et les rendements sont de 88 p. 100. Enfin, au

⁽²⁸⁾ R. PAUL, *Bull. Soc. Chim.*, 1933 [4], **53**, 1489.

⁽²⁹⁾ *Org. Synth.*, **23**, 25.

⁽³⁰⁾ *Org. Synth.*, **23**, 67 ou Coll. Vol. III, p. 692.

lieu de décanter le dibromure formé, on peut le séparer du mélange réactionnel par entraînement à la vapeur d'eau selon Gennady M. Kosolapoff ⁽³¹⁾ et les rendements sont de 91-93 p. 100 :



Le dibromo-1-5 pentane est un liquide incolore à odeur douceâtre bouillant à 95° sous 10 mm.

Préparation du dinitrile pimélique. — La préparation du dinitrile à partir du dibromure ne présente pas de difficulté : le dibromure réagit sur le cyanure de sodium ou de potassium en milieu hydroalcoolique avec un rendement de 95 p. 100 :

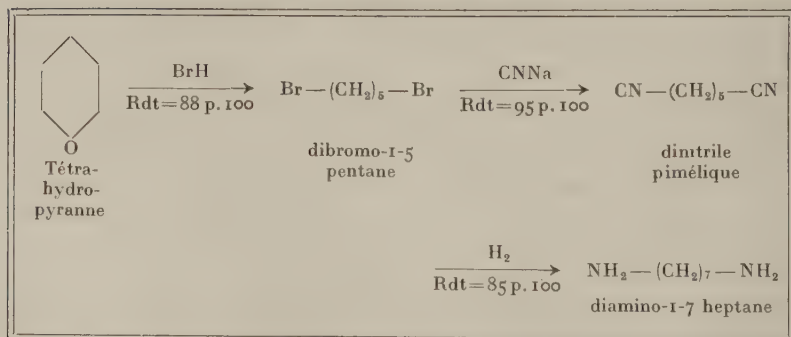


Le dinitrile pimélique est un liquide incolore bouillant à 122° sous 0,1 mm. Il a été identifié par hydrolyse en acide pimélique.

Préparation du diamino-1-7 heptane. — L'hydrogénation des dinitriles en diamines se fait aisément ⁽³²⁾ en présence de nickel de Raney sous une pression d'une centaine d'atmosphères avec un solvant tel que l'alcool. Pour éviter la formation d'amine secondaire, on introduit

TABLEAU IV

*Synthèse du diamino-1-7 heptane
à partir du tétrahydropyranne.*

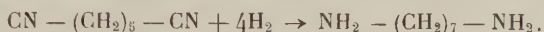


⁽³¹⁾ GENNADY M. KOSOLAPOFF, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 6658.

⁽³²⁾ *Org. Synth.*, Coll. Vol. III, p. 229.

dans l'autoclave de l'ammoniac liquide. Il est donc recommandé d'utiliser un appareil entièrement en acier inoxydable, y compris le manomètre.

L'hydrogénation du dinitrile pimélique s'effectue à une température de 130°-150° pendant 4 heures avec un rendement de 85 p. 100 :



L'heptaméthylène-diamine, bouillant à 104°-105° sous 12 mm, cristallise à la température ordinaire et fond à 28°. Ce produit a été caractérisé par son dérivé dibenzoylé.

Ce travail, qui est résumé dans le tableau IV, montre que la préparation de la diamine à partir du tétrahydropyranne se fait par des méthodes simples avec de très bons rendements et que, par suite, sa fabrication industrielle pourrait être envisagée.

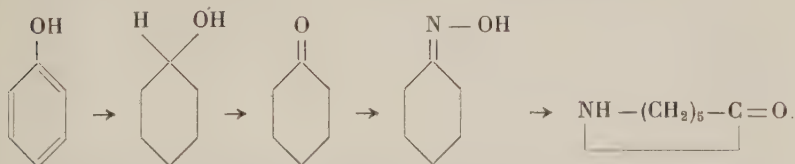
B. — Préparation de l'acide amino-6 caproïque. — Nous avons étudié la préparation de cet acide aminé par deux voies différentes :

- 1) A partir du dichloro-1-5 pentane ;
- 2) A partir du chloro-5 acétoxy-1 pentane.

1) *Préparation de l'acide amino-6 caproïque à partir du dichloro-1-5 pentane.* — Le dibromo-1-5 pentane étant facile à obtenir à partir du tétrahydropyranne avec de bons rendements, nous avons pensé à l'utiliser comme matière première pour la synthèse de l'acide aminocaproïque.

Avec un défaut de cyanure, on peut en effet obtenir le nitrile de l'acide bromo-6 caproïque à partir du dibromure. Par hydrolyse du nitrile et ammonolyse de l'acide bromé obtenu, nous pensions faire la synthèse de l'acide aminé par cette nouvelle voie.

Industriellement, cet acide (ou sa lactame : la caprolactame) est utilisé pour la fabrication d'un polyamide qui est connu comme fibre synthétique sous le nom de perlon L ou igamide B. Le perlon a été fabriqué en Allemagne à partir du phénol qui est hydrogéné en cyclohexanol, lequel est déshydrogéné en cyclohexanone dont l'oxime est isomérisée en caprolactame suivant la transposition de Beckmann :

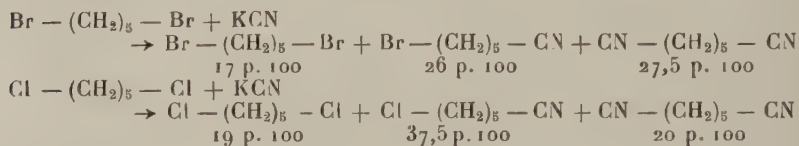


Le point délicat de notre synthèse était d'obtenir le bromo-6 capronitrile avec de bons rendements. Or J. Cason et ses collaborateurs ⁽³³⁾

⁽³³⁾ J. CASON, L. WALLCAVE et C. N. WHITESIDE, *J. Org. Chem.*, 1949, **14**, 37.

ont fait en 1949 la synthèse du bromo-6 et du chloro-6 capronitrile à partir du dibromo- et du dichloropentane.

D'après ces auteurs, il est préférable d'utiliser le dichloropentane parce que les rendements en nitrile ω -chloré sont supérieurs aux rendements en nitrile ω -bromé à partir des dihalogénures correspondants. En effet, en chauffant 10 heures à reflux 1 molécule de dihalogénure avec 1,2 molécule de cyanure de potassium en milieu hydroalcoolique, ils ont obtenu les résultats suivants :



En tenant compte des dihalogénures récupérés, les rendements en nitriles ω -halogénés sont de 31 p. 100 pour le dérivé bromé et 46 p. 100 pour le dérivé chloré.

Nous nous sommes proposés de vérifier ces résultats et d'essayer d'augmenter les rendements en nitrile ω -halogéné mais il fallait préparer auparavant le dichloropentane à partir du tétrahydropyranne avec de bons rendements.

En 1949, R. Paul et S. Tchelitcheff ⁽³⁴⁾ ont préparé le dichloropentane à partir du tétrahydropyranne mais les rendements ne sont pas indiqués. Ils ont appliqué la méthode de Fried et Kleene ⁽³⁵⁾ pour la préparation du dichlorobutane à partir du tétrahydrofurane par l'acide chlorhydrique sec en présence de chlorure de zinc fondu, cette réaction se faisant avec 59 p. 100 de rendement.

Nous avons préféré utiliser la méthode donnée par Franco Codignola et Mario Piacenza dans un brevet italien ⁽³⁶⁾ : dans ce procédé, un mélange d'une partie de tétrahydropyranne et de 5 parties en poids d'acide chlorhydrique sec, préchauffé à 200°, passe à travers un réacteur chauffé à 265° contenant du charbon imprégné d'acide phosphorique et de phosphate d'aluminium (3 : 2). La vitesse de passage est de 3 g de tétrahydropyranne par heure pour 10 cm³ de catalyseur. Les auteurs indiquent un rendement de 73 p. 100 en dichloropentane.

Nous avons essayé de reproduire cette réaction au laboratoire mais les nombreux réglages de différents appareils (vitesse d'arrivée de l'acide chlorhydrique sec et du tétrahydropyranne et température du tube réactionnel) sont délicats. Nous ne pouvions opérer en continu et nos rendements (50 p. 100 de dichloropentane) sont certainement faciles

⁽³⁴⁾ R. PAUL et S. TCHELITCHEFF, *Bull. Soc. Chim.*, 1949 [5], **16**, 473.

⁽³⁵⁾ FRIED et KLEENE, *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, **63**, 2691.

⁽³⁶⁾ Brevet italien 429 182 du 19 janvier 1948 ; *Chem. Abstr.*, 1950, **44**, 1126.

à améliorer. Le principal désavantage de cette méthode réside dans la manipulation d'une grosse quantité d'acide chlorhydrique.

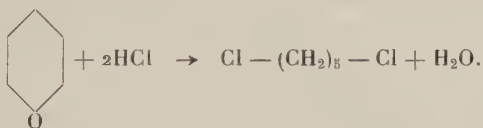
Notre travail étant terminé, nous n'avons pu utiliser le procédé de Reppe publié en 1955 (²¹). En effet, cet auteur donne deux méthodes de préparation du dichloropentane dont l'une semble intéressante : le dichlorure est obtenu avec un rendement de 78 p. 100 en chauffant 4 heures à 160° un mélange de tétrahydropyranne, d'acide sulfurique et d'acide chlorhydrique.

Ce procédé convient certainement mieux au laboratoire et ne nécessite pas un appareillage encombrant.

Préparation du dichloro-1-5 pentane. — Nous avons utilisé comme catalyseur du charbon végétal en granulés contenant 20 p. 100 de phosphate d'aluminium et 30 p. 100 d'acide phosphorique (le brevet italien n'indique pas le pourcentage par rapport au charbon, mais simplement le rapport phosphate : acide phosphorique).

Pour faire arriver dans le tube à catalyse les vapeurs de tétrahydropyranne et l'acide chlorhydrique dans le rapport 1 : 5, nous avons fait barboter l'acide dans un ballon Claisen contenant un poids connu d'époxyde chauffé doucement à une température réglée par un essai préalable.

L'acide chlorhydrique était recueilli dans des flacons laveurs tarés contenant de la soude. Le rapport a été atteint lorsque la température des vapeurs quittant le ballon Claisen était d'environ 35°. L'appareil finalement utilisé est décrit dans la partie expérimentale.



Le dichloropentane est un liquide incolore bouillant à 76° sous 20 mm que nous avons obtenu avec un rendement de 50 p. 100.

Préparation du chloro-6 capronitrile. — En prenant les proportions indiquées par Cason (1 mol. de dichlorure, 1,2 mol. de cyanure de potassium et 4 mol. p. 100 d'iodure de potassium), nous avons obtenu :

Nitrile chloré : 45 p. 100 ; dinitrile : 32,5 p. 100 ; dichlorure : 9 p. 100.

Les rendements sont donc de l'ordre de ceux cités par Cason.

Dans une expérience où nous avons réduit de moitié la quantité de cyanure (0,6 mol. pour 1 mol. de dichlorure) nous avons obtenu :

Nitrile chloré : 38,5 p. 100 ; dinitrile : 12,5 p. 100 ; dichlorure : 26 p. 100.

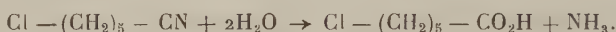
En comptant le dichlorure récupéré, le rendement en nitrile chloré est donc supérieur mais on ne peut éviter la formation du dinitrile.

Cette préparation n'est donc intéressante que si on utilise le sous-produit, c'est-à-dire le dinitrile, pour l'hydrogéner en diamine, par exemple.

Le chloro-6 capronitrile est un liquide incolore bouillant à 95°-97° sous 5 mm :



L'acide chlorhydrique concentré hydrolyse le chloronitrile en acide chloro-6 caproïque :



L'acide chloro-6 caproïque bout à 138°-140° sous 10 mm et cristallise à la température ordinaire. Il a été caractérisé par son anilide.

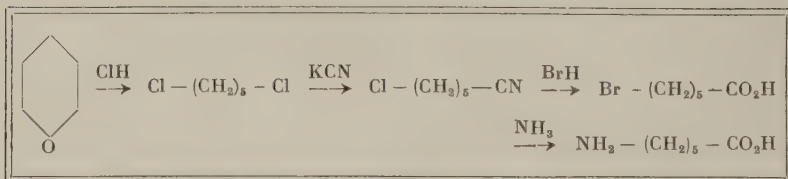
Le dinitrile pimélique, sous produit de la réaction, est un liquide incolore bouillant à 143° sous 5 mm. L'acide chlorhydrique concentré l'hydrolyse en acide pimélique identifié par son indice d'acide et son analyse :



En conclusion, les rendements en acide chloro-6 caproïque à partir du tétrahydropyranne ne sont pas excellents ; de plus l'atome de chlore est peu mobile et un essai infructueux d'ammonolyse nous a fait abandonner ce problème.

TABLEAU V

*Synthèse de l'acide amino-6 caproïque
à partir du tétrahydropyranne.*



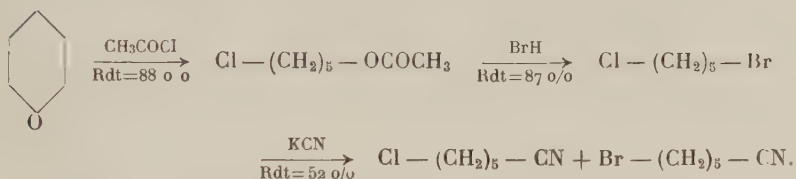
Cependant, si la synthèse du chloro-6 capronitrile pouvait se faire à partir du tétrahydropyranne avec de bons rendements, il serait possible de l'hydrolyser par l'acide bromhydrique concentré en acide bromo-6 caproïque. En effet, H. Normant et G. Voreux ⁽³⁷⁾ ont obtenu les acides

(37) H. NORMANT et G. VOREUX, *Comptes Rendus*, 1950, **231**, 703.

bromo-5 et chloro-5 valérianique à partir d'un mélange des nitriles chloré et bromé, en hydrolysant ce mélange soit par l'acide bromhydrique soit par l'acide chlorhydrique.

A partir de l'acide bromé, il est possible de faire l'acide aminé, comme nous le verrons plus loin. Dans ce cas, la synthèse de l'acide amino-6 caproïque pourrait se faire comme il est indiqué dans le tableau V.

2) *Préparation de l'acide amino-6 caproïque à partir du chloro-5 acétoxy-1 pentane.* — J. Cason et ses collaborateurs ⁽³³⁾ ont effectué en 1949 la synthèse du mélange des nitriles bromé et chloré à partir du tétrahydropyranne avec les rendements suivants :



Par cette méthode, la synthèse de l'acide aminé pourrait se faire avec de meilleurs rendements que par le procédé schématisé dans le tableau V.

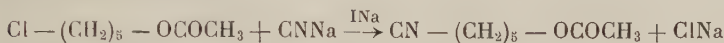
Le meilleur procédé d'ouverture du tétrahydropyranne consistant à faire agir le chlorure d'acétyle en présence de chlorure de zinc, nous avons orienté notre travail dans cette voie.

Le chloro-5 acétoxy-1 pentane obtenu est plus stable que son homologue intérieur qui a tendance à redonner le tétrahydrofuranne sous l'influence des agents alcalins et, sous certaines conditions, il est possible d'obtenir le nitrile correspondant avec des rendements excellents. En hydrolysant le cyano-5 acétoxy-1 pentane par l'acide bromhydrique concentré, on obtient directement l'acide bromo-6 caproïque qui, par action de l'ammoniaque, conduit à l'acide amino-6 caproïque. Toutes les étapes de cette synthèse se font avec de bons rendements, les procédés utilisés sont simples et une production industrielle serait possible en récupérant les solvants et le brome, en partant d'un furfural bon marché.

Préparation du chloro-5 acétoxy-1 pentane. — L'ouverture du tétrahydropyranne par le chlorure d'acétyle s'effectue facilement. R. Paul et S. Tchelitcheff ⁽³⁸⁾ signalent un rendement de 98 p. 100 mais pour obtenir un tel résultat, il faut utiliser du tétrahydropyranne et du chlorure d'acétyle fraîchement distillés. De plus, les rendements sont d'autant

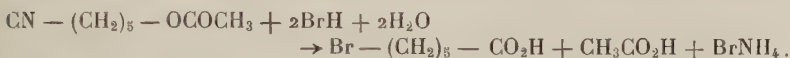
⁽³³⁾ R. PAUL et S. TCHELITCHEFF, *Bull. Soc. Chim.*, 1948 [5], **15**, 111

ser une certaine quantité. Enfin, le cyanure de sodium étant peu soluble dans la méthyléthylcétone, il est nécessaire d'agiter vigoureusement le mélange réactionnel :



Le cyano-5 acétoxy-1 pentane est un liquide incolore bouillant à 142° sous 13 mm.

Préparation de l'acide bromo-6 caproïque. — L'acide bromhydrique concentré hydrolyse la fonction nitrile du cyano-5 acétoxy-1 pentane tout en remplaçant le groupement acétoxy par un atome de brome :



La petite quantité de chloro-5 acétoxy-1 pentane contenue dans le nitrile est transformée par l'acide bromhydrique en chloro-5 bromo-1 pentane :



L'acide bromé, obtenu avec 81 p. 100 de rendement, distille à 115°-118° sous 0,3 mm et cristallise à la température ordinaire. Il a été caractérisé par son anilide.

Préparation de l'acide amino-6 caproïque. — L'ammonolyse de l'acide bromo-6 caproïque a été réalisée par l'action d'une solution aqueuse saturée d'ammoniac à 0° chauffée sous pression à 54° pendant 4 jours. Pour éviter la formation d'amine secondaire, il faut utiliser un gros excès d'ammoniac :



Les deux produits formés, l'acide aminé et le bromure d'ammonium, ont des solubilités dans l'eau et dans les solvants organiques assez voisines et la récupération de l'acide aminé pur est assez délicate. Cependant, après trois cristallisations fractionnées, nous l'avons obtenu avec un rendement de 88 p. 100.

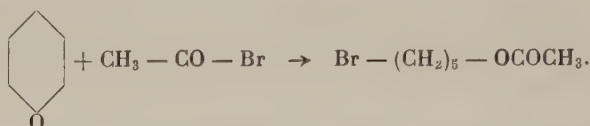
L'acide amino-6 caproïque se présente sous la forme de cristaux blancs fondant à 203°, dont l'analyse est correcte.

Nous avons réalisé cette synthèse à partir du tétrahydropyranne ouvert par le chlorure d'acétylène. Nous avons voulu vérifier s'il était préférable d'utiliser les dérivés bromés.

Préparation du bromo-5 acétoxy-1 pentane. — Le bromure d'acétylène a été préparé selon U. Springer et W. Ramacker ⁽³⁹⁾ à partir de l'acide

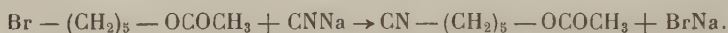
⁽³⁹⁾ U. SPRINGER et W. RAMACKER, *Z. Pflanzeuer nähr. Düng. Bodenk.*, 1952, **56**, 22 ; *Chem. Abstr.*, 1954, **48**, 1257.

acétique glacial, du phosphore rouge et du brome. L'ouverture du tétrahydropyranne a été effectuée dans les mêmes conditions qu'avec le chlorure d'acétyle :



Le bromo-5 acétoxy-1 pentane est un liquide incolore bouillant à 110°-111° sous 12 mm. Il a été obtenu avec un rendement de 82,5 p. 100.

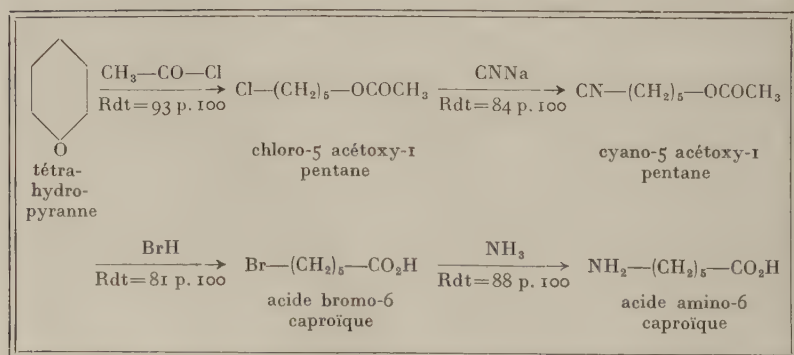
Préparation du cyano-5 acétoxy-1 pentane à partir du dérivé bromé. — En opérant dans les mêmes conditions qu'avec le dérivé chloré, nous avons obtenu 88 p. 100 de rendement avec la méthyléthylcétone comme solvant et 83 p. 100 avec la diméthylformamide, mais dans ce dernier cas, la réaction a duré 7 heures au lieu des 48 heures habituelles.



Les rendements en nitrile à partir du tétrahydropyranne sont donc sensiblement les mêmes et on peut utiliser indifféremment les dérivés chlorés ou bromés.

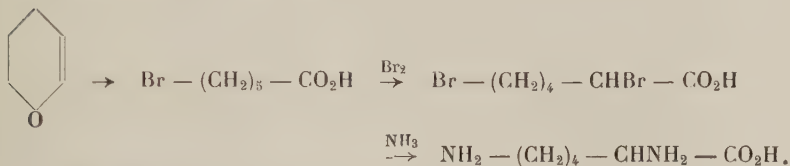
TABLEAU VI

*Synthèse de l'acide amino-6 caproïque
à partir du tétrahydropyranne.*



Nous disposons donc d'une préparation de l'acide bromo-6 caproïque qui est simple et assez rapide à partir duquel il est possible de faire de nombreuses synthèses. Citons simplement la synthèse de la lysine, effectuée

en 1950 par E. F. Degering et L. Boatright ⁽⁴⁰⁾, par action du brome sur l'acide bromé et ammonolyse du dibromure obtenu. Ceci constitue une nouvelle synthèse de la lysine à partir du dihydropyranne puisque cet acide aminé est préparé industriellement en Amérique à partir du dihydropyranne par une autre voie ⁽⁴¹⁾ :



Nous avons utilisé l'acide bromo-6 caproïque pour faire la synthèse de l'acide amino-6 caproïque, comme nous venons de le voir, et nous l'avons également considéré comme point de départ pour la synthèse de l'acide amino-7 heptanoïque.

C. — **Préparation de l'acide amino-7 heptanoïque.** — Pour préparer l'acide amino-7 heptanoïque à partir de l'acide bromo-6 caproïque il suffit, théoriquement, de faire agir un cyanure alcalin et d'hydrogéner le nitrile obtenu. C'est d'ailleurs la préparation donnée par E. M. Schultz dans un brevet américain de 1952 ⁽⁴²⁾ mais les rendements ne sont pas très bons puisqu'à partir de l'acide bromé, cet auteur a obtenu l'acide aminé avec 17 p. 100 de rendement. Nous avons repris cette étude en essayant d'augmenter les rendements en opérant avec l'ester éthylique de l'acide bromé.

Préparation de l'acide cyano-6 caproïque. — Au lieu d'opérer en milieu aqueux et de chauffer une demi-heure à 54° le sel de sodium de l'acide bromé et le cyanure de sodium, nous avons chauffé 9 heures en solution hydroalcoolique. De cette façon, le rendement a été de 75 p. 100. en nitrile acide au lieu de 56 p. 100 :



L'acide cyano-6 caproïque est un liquide, difficile à obtenir incolore, bouillant à 158° sous 0,5 mm. L'hydrogénation de ce nitrile en présence de nickel de Raney et de méthanol saturé d'ammoniac à 0° a donné un acide aminé fondant trop haut (200°) avec 20 p. 100 de rendement. Nous avons préféré travailler avec les esters éthyliques.

⁽⁴⁰⁾ E. F. DEGERING et L. BOATRIGHT, *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 5137.

⁽⁴¹⁾ A. O. ROGERS et coll., *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 1837.

⁽⁴²⁾ E. M. SCHULTZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 1056. ; U. S. Pat. 2 605 285 du 29 juillet 1952 ; *Chem. Abstr.*, 1953, **47**, 3873.

Préparation du bromo-6 caproate d'éthyle. — L'estérification de l'acide bromé s'effectue facilement par l'alcool éthylique en présence d'acide sulfurique.



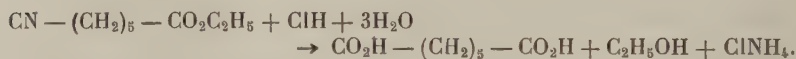
Le bromo-6 caproate d'éthyle, obtenu avec un rendement de 90 p. 100, est un liquide incolore bouillant à 120°-123° sous 12 mm.

Préparation du cyano-6 caproate d'éthyle. — L'action du cyanure de sodium sur le bromo-caproate en milieu hydroalcoolique conduit au nitrile avec un rendement de 59 p. 100, mais si on opère dans la méthyl-éthylcétone, les rendements sont de 86 p. 100 à 92 p. 100 :



Le cyano-6 caproate d'éthyle est un liquide incolore distillant à 143° sous 13 mm.

L'acide chlorhydrique concentré hydrolyse ce nitrile en acide pimélique :



Préparation de l'amino-7 heptanoate d'éthyle. — Nous avons tout d'abord hydrogéné le nitrile-ester et traité le produit brut obtenu par l'acide chlorhydrique puis le chlorhydrate de l'amino-7 heptanoïque a été passé sur une résine échangeuse d'ions ; mais l'acide aminé est difficile à purifier et les rendements en acide aminé pur à partir du nitrile-ester n'ont pas été satisfaisants.

Nous avons donc essayé d'isoler le produit d'hydrogénation. En opérant en présence d'ammoniac et d'une assez forte quantité de nickel de Raney, nous avons hydrogéné le nitrile-ester à 150° sous 150 kg d'hydrogène. Nous avons obtenu ainsi l'amino-7 heptanoate d'éthyle avec un rendement de 55 p. 100 :



L'amino-7 heptanoate d'éthyle est un liquide incolore bouillant à 122° sous 12 mm qui a été identifié par son analyse et par un dérivé caractéristique.

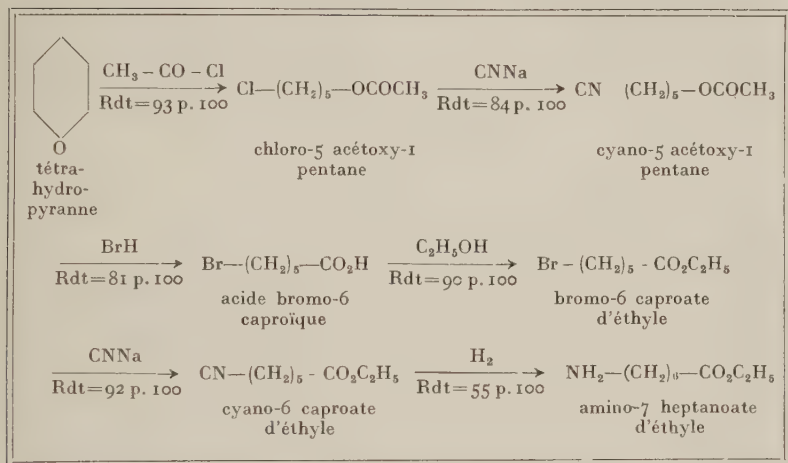
On peut certainement obtenir cet amino-ester avec de meilleurs rendements car nous avons constaté qu'il se carbonate très vite ; on peut éviter la carbonatation en distillant le produit sous atmosphère d'azote et en protégeant toutes les solutions par des pièges contenant de la potasse.

Le tétrahydropyranne peut donc être considéré comme une bonne

matière première pour la synthèse des acides amino-6 caproïque et amino-7 heptanoïque car les procédés utilisés sont simples et les rendements sont bons.

TABLEAU VII

*Synthèse de l' amino-7 heptanoate d'éthyle
à partir du tétrahydropyranne.*



Partie expérimentale.

Préparation du dihydropyranne, $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$. — On utilise un tube horizontal en pyrex de 70 cm de long et de 2 cm de diamètre rempli d'alumine activée retenue aux deux extrémités par de la laine de verre. Ce tube est chauffé à 340° par un four électrique. L'alcool tétrahydrofurfurylique (204 g) contenu dans une ampoule à brome est introduit dans le tube à raison de 50 cm^3 par heure. Les vapeurs sortant de l'appareil sont condensées par un réfrigérant puissant dans un Erlenmeyer contenant 30 g de carbonate de potassium anhydre et muni d'un tube à dégagement refroidi par un réfrigérant. Le condensat se présente sous la forme d'une huile colorée en brun ou en vert et d'une couche aqueuse inférieure qu'on décante. La couche organique est distillée en 3 fractions :

- $E < 100^\circ$: dihydropyranne et eau.
- $E_{22} = 82^\circ$: alcool tétrahydrofurfurylique non transformé.
- $E_{22} = 120^\circ$ environ.

La première fraction est décantée, séchée sur 5-6 g de carbonate de potassium et chauffée à reflux 1 heure sur 2-3 g de sodium. Après distillation, on recueille 117 g de dihydropyranne.

$$\text{Rdt} = 70 \text{ p. } 100; E = 84^{\circ}\text{-}86^{\circ}; n_D^{45} = 1,440.$$

Préparation du tétrahydropyranne, $C_5H_{10}O$. — Dans une bombe à hydrogéner d'un litre, on verse 168 g (182 cm^3) de dihydropyranne fraîchement distillé sur sodium et 12 g de nickel de Raney lavé à l'éther (pour éviter la fixation de l'alcool éthylique sur le dihydropyranne). La bombe est fermée et remplie d'hydrogène sous une pression de 100 kg environ. En chauffant aux environs de 100° , l'hydrogénation est complète en 10-15 minutes. Les rendements sont pratiquement quantitatifs.

$$E = 88^{\circ}; n_D^{45} = 1,422.$$

Préparation du dibromo-1-5 pentane, $C_5H_{10}Br_2$. — Dans un ballon de 2 litres surmonté d'un réfrigérant, on verse 86 g de tétrahydropyranne et 800 g d'acide bromhydrique à 62 p. 100. Le mélange est chauffé à ébullition douce pendant 3 heures; le dibromure se rassemble assez rapidement au fond du ballon en une couche légèrement colorée. On décante le dibromure et rassemble 225 g de produit brut qui sont lavés à l'eau, avec une solution de bicarbonate de sodium et à l'eau. Le produit, séché sur chlorure de calcium, est versé dans un appareil à distiller; les récipients sont lavés au bromure d'éthyle. On chasse le bromure d'éthyle et distille à la trompe à eau. On recueille 202 g de dibromo-1-5 pentane.

$$\text{Rdt} = 88 \text{ p. } 100; E_{10} = 95^{\circ}; n_D^{20} = 1,512.$$

Préparation du dinitrile pimélique, $C_7H_{10}N_2$. — Dans un ballon d'un litre muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant, on verse 115 g de dibromopentane, 59 g de cyanure de sodium, 4 g d'iodure de sodium, 250 cm^3 d'éthanol et 50 cm^3 d'eau. Le mélange est agité vigoureusement et chauffé au reflux 8 à 9 heures. On chasse l'alcool et dissout le bromure de sodium par de l'eau. On extrait au benzène et la solution benzénique est lavée à l'eau, à la soude N puis à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium et distille. Le poids obtenu est de 58 g.

$$\text{Rdt} = 95 \text{ p. } 100; E_{0,1} = 122^{\circ}; n_D^{48} = 1,447.$$

Identification. — Le dinitrile est hydrolysé par l'acide chlorhydrique concentré en acide pimélique avec 90 p. 100 de rendement.

$F = 104^{\circ}$ (benzène). Point de fusion de mélange non abaissé.

Préparation du diamino-1-7 heptane, $C_7H_{18}N_2$. — Dans un autoclave d'un litre, on verse 61 g de dinitrile pimélique, 6 g de nickel de Raney, 30 cm³ d'éthanol et 80 cm³ d'ammoniac liquide (l'autoclave étant refroidi par un mélange acétone-carboglâce). L'autoclave est fermé rapidement et rempli d'hydrogène sous une pression de 100 kg environ. On chauffe à 130°-150° pendant 4 à 5 heures et, au refroidissement, on chasse l'hydrogène et l'ammoniac. On siphonne le produit et rince l'autoclave avec 200 cm³ d'éthanol. On essore sur verre fritté n° 2, on chasse l'alcool et distille. La diamine absorbant facilement le gaz carbonique, toutes les solutions doivent être protégées par un tube desséchant contenant de la potasse solide.

Après la distillation, les 55,5 g de diamino-1-7 heptane cristallisent à la température ordinaire.

Rdt = 85 p. 100 ; $E_{12} = 104^{\circ}$ -105° ; F = 28°-29°.

Identification. — Dans un ballon de 50 cm³, on verse 0,5 g de diamine, 5 cm³ de pyridine sèche et 10 cm³ de benzène sec. On ajoute 1 cm³ de chlorure de benzoyle goutte à goutte et chauffe une demi-heure à 60°-70°. Le produit est versé dans 100 cm³ d'eau, essoré sur Büchner et recristallisé dans l'acétate d'éthyle. F = 124°.

Anal. : Pour $C_{21}H_{26}O_2N_2$ calc. p. 100 : C, 74,52 ; H, 7,74 ; N, 8,28. — Tr. : C, 74,79 ; H, 7,72 ; N, 8,24.

Préparation du dichloro-1-5 pentane, $C_5H_{10}Cl_2$. — Préparation du catalyseur : dans une capsule en porcelaine, on dissout 10 g de phosphate d'aluminium dans 15 g d'acide phosphorique pur et 30 cm³ d'eau puis on verse 50 g de charbon végétal en granulés. En remuant doucement, les grains de charbon absorbent toute la solution. Le catalyseur est séché une nuit dans une étuve à 100°-120°.

Le générateur d'acide chlorhydrique sec comprend un ballon de 2 litres contenant 200 g de chlorure de sodium et 400 cm³ d'acide chlorhydrique. 500 g d'acide sulfurique concentré contenus dans une ampoule à brome tombent goutte à goutte dans le ballon. L'acide chlorhydrique sortant du ballon est séché dans un flacon laveur à acide sulfurique concentré suivi d'une colonne à ponce sulfurique.

L'acide chlorhydrique est dirigé par un tube effilé au fond d'un ballon Claisen de 125 cm³ contenant 60 g de tétrahydropyranne. Ce ballon est chauffé doucement de telle façon que les vapeurs sortent à une température de 35° environ pour entrer dans un tube horizontal de 70 cm de long et 2 cm de diamètre contenant le catalyseur. Ce tube est chauffé par un four électrique à une température de 280°. Le dichloropentane sortant de l'appareil tombe goutte à goutte dans un long tube vertical muni d'un robinet à sa base et d'une tubulure latérale dirigée vers le haut surmontée d'un réfrigérant puissant. Un deuxième réfri-

gérant vertical est relié au premier par un tube en U. Nous avons utilisé un réfrigérant à 13 boules remplies de billes de verre.

Le tétrahydropyranne non transformé est condensé par ces deux réfrigérants dans un récipient refroidi par un mélange glace-sel et l'acide chlorhydrique qui s'échappe de ce récipient est absorbé par une suite de flacons laveurs contenant de la soude.

Les différents condensats sont rassemblés et distillés :

- 1) $E = 86^{\circ}\text{--}89^{\circ}$; 18 g de tétrahydropyranne.
- 2) $E = 180^{\circ}$ environ; dichloropentane impur contenant de l'acide chlorhydrique.

Le dichlorure est lavé à l'eau, avec une solution de bicarbonate de sodium puis à l'eau. On sèche sur chlorure de calcium et distille. On recueille 35 g de dichloro-1-5 pentane.

Rdt = 50 p. 100 en comptant le tétrahydropyranne récupéré; $E_{20} = 76^{\circ}$.

Préparation du chloro-6 capronitrile, $C_6H_{10}NCl$. — Dans un ballon de 500 cm³ muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant, on verse 28,5 g de dichloro-pentane, 15,6 g de cyanure de potassium et 1,35 g d'iodure de potassium qu'on recouvre de 32 cm³ d'eau et 130 cm³ d'éthanol. On chauffe à reflux 19 heures en agitant vigoureusement et, au refroidissement, on chasse l'alcool. On reprend par l'eau et extrait au benzène. La solution benzénique est lavée à l'eau, à la soude N, puis à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium et distille :

- 1) $E_{20} = 76^{\circ}$; 2,5 g de dichloropentane = 9 p. 100.
- 2) $E_5 = 95^{\circ}\text{--}97^{\circ}$; 12 g de chloro-6 capronitrile = 45 p. 100.
- 3) $E_5 = 143^{\circ}$; 8 g de dinitrile pimélique = 32,5 p. 100.

Identification. — On chauffe le chloro-6 capronitrile avec de l'acide chlorhydrique 6 heures à reflux et on obtient l'acide chloro-6 caproïque.

$E_{40} = 138^{\circ}\text{--}140^{\circ}$.

Par action du chlorure de thionyle puis de l'aniline sur l'acide chloro-6 caproïque, on obtient l'anilide.

$F = 86^{\circ}$ (eau + éthanol).

Anal. : Pour $C_{12}H_{16}ONCl$ calc. p. 100 : N, 6,21; Cl, 15,71. — Tr. : N, 6,14; Cl, 15,69.

L'acide chlorhydrique concentré hydrolyse le dinitrile pimélique en acide pimélique avec 90 p. 100 de rendement.

$F = 104^{\circ}$ (benzène); indice d'acide : Calc. : 700; tr. : 690

Anal. : Pour $C_7H_{12}O_4$ calc. p. 100 : C, 52,49; H, 7,55. — Tr. : C, 52,83; H, 7,73.

Préparation du chloro-5 acétoxy-1 pentane, $C_7H_{13}O_2Cl$. — Dans un ballon de 500 cm³ surmonté d'un réfrigérant efficace, on verse 86 g de

tétrahydropyranne fraîchement distillé sur sodium, 90 g de chlorure d'acétyle fraîchement distillé sur diméthylaniline et 0,5 g de chlorure de zinc fondu. Le mélange est chauffé à douce ébullition jusqu'à température constante (135° environ). On chasse l'excès de chlorure d'acétyle et distille. On obtient 153 g de chloro-5 acétoxy-1 pentane.

Rdt = 93 p. 100 ; $E_{12} = 100^{\circ}$; $n_D^{21} = 1,435$.

Préparation du cyano-5 acétoxy-1 pentane, $C_8H_{13}O_2N$. — Dans un ballon d'un litre muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant, on verse 82,5 g de chloro-5 acétoxy-1 pentane, 30 g de cyanure de sodium, 4 g d'iodure de sodium, 400 cm³ de méthyléthylcétone et 10 cm³ d'eau. Le mélange est agité vigoureusement et chauffé à reflux 48 heures. On chasse le solvant et dissout le précipité par de l'eau. On extrait au benzène et lave la solution benzénique à l'eau, à la soude N et à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium et distille. On obtient 65 g de cyano-5 acétoxy-1 pentane.

Rdt = 84 p. 100 ; $E_{13} = 142^{\circ}$; $n_D^{20} = 1,435$; $d_{20}^{20} = 1,0184$. R. M. : Calc. : 40,55 ; tr. : 30,76.

Préparation de l'acide bromo-6 caproïque, $C_6H_{11}O_2Br$. — Dans un ballon d'un litre surmonté d'un réfrigérant, on verse 155 g de cyano-5 acétoxy-1 pentane et 400 cm³ d'acide bromhydrique à 62 p. 100. On chauffe à douce ébullition 3 heures. Au refroidissement, le bromure d'ammonium cristallisé est dissous par de l'eau et la solution est extraite à l'éther. La solution étherée est lavée plusieurs fois à l'eau et décolorée par un courant de gaz sulfureux. La solution est relavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. On chasse l'éther puis l'acide acétique et on distille :

1) $E_{16} = 103^{\circ}-106^{\circ}$; 7,5 g : dérivé chloro-bromé.

2) $E_{0,3} = 115^{\circ}-118^{\circ}$; 158 g : acide bromo-6 caproïque.

Rdt = 81 p. 100 ; F = 32°-33°.

Identification. — Anilide F = 84° (alcool-eau).

Anal. : Pour $C_{12}H_{16}ONBr$ calc. p. 100 : N, 5,19 ; Br, 29,59. — Tr. : N, 5,23, Br, 29,86.

Préparation de l'acide amino-6 caproïque, $C_6H_{13}O_2N$. — Dans une fiole à pression d'un litre, on verse 13,5 g d'acide bromo 6 caproïque et 500 cm³ d'une solution d'ammoniaque à 22° Bé qui a été saturée d'ammoniac à 0°. On bouche la fiole par un bouchon de caoutchouc maintenu par une mâchoire métallique. Cette fiole est portée à la température de 54° pendant 4 jours. Au refroidissement, on débouche la fiole avec précaution et on branche la trompe à eau : l'ammoniac en

excès est chassé et le volume d'eau est réduit à 180 cm³ environ. On filtre et on continue à réduire le volume de la solution sous vide jusqu'à 10 ou 15 cm³. On ajoute 30 cm³ de méthanol et environ 50 cm³ d'éther jusqu'à un trouble persistant. Il faut éviter un excès d'éthersinon la solution se scinde en deux couches. On laisse une nuit à la glacière et on essore les cristaux. Après trois cristallisations dans le même mélange eau-méthanol-éther et en récupérant les cristaux des eaux-mères, on obtient 8 g d'acide amino-6 caproïque.

Rdt = 88 p. 100 ; F = 203°.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 54,94 ; H, 9,99 ; N, 10,68. — Tr. p. 100 : C, 54,85 ; H, 10,10 ; N, 10,52.

Préparation du bromure d'acétyle, C₂H₃OBr. — Dans un tricol de 500 cm³ muni d'une ampoule à brome, d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant puissant, on verse 50 g de phosphore rouge et 142 cm³ d'acide acétique glacial. Le premier réfrigérant est relié par un tube en U à un deuxième réfrigérant vertical aboutissant à un ballon récepteur muni d'un tube desséchant à chlorure de calcium qui est relié à deux flacons laveurs contenant de l'eau. On agite vigoureusement la solution en faisant tomber goutte à goutte 384 g (131 cm³) de brome.

L'acide bromhydrique qui se dégage est condensé dans les flacons laveurs. On chauffe vers 110° pour achever le départ de l'acide bromhydrique puis on chauffe à 140°-160°. Le bromure d'acétyle distille et on obtient 280 g dans le ballon récepteur.

Rdt = 92 p. 100 ; E₇₆₀ = 76° ; n_D^{15} = 1,454.

Préparation du bromo-5 acétoxy-1 pentane, C₇H₁₃O₂Br. — Dans un ballon de 500 cm³ surmonté d'un réfrigérant efficace, on verse 86 g de tétrahydropyranne fraîchement distillé sur sodium, 140 g de bromure d'acétyle fraîchement distillé et trois petits grains de chlorure de zinc fondu. On chauffe à douce ébullition jusqu'à température constante (135° environ). On chasse l'excès de bromure d'acétyle et distille. On obtient 172,5 g de bromo-5 acétoxy-1 pentane.

Rdt = 82,5 p. 100 ; n_D^{21} = 1,464 ; d_{21}^{21} = 1,255.

Préparation du cyano-5 acétoxy-1 pentane, C₈H₁₃O₂N. — Dans un ballon d'un litre muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant, on verse 104,5 g de bromo-5 acétoxy-1 pentane, 30 g de cyanure de sodium, 400 cm³ de diméthylformamide et 10 cm³ d'eau. On agite vigoureusement en chauffant à reflux 7 heures. La réaction étant exothermique, il faut chauffer avec précaution au début de la réaction. On chasse le solvant et ajoute de l'eau pour dissoudre les sels. On extrait

au benzène et, après traitement habituel, on obtient 64 g de cyano-5 acétoxy-1 pentane.

Rdt = 83 p. 100 ; $E_{13} = 142^{\circ}$.

Préparation de l'acide cyano-6 caproïque, $C_7H_{11}O_2N$. — Dans un ballon de 500 cm³ contenant 39 g d'acide bromo-6 caproïque et 100 cm³ d'alcool, on verse goutte à goutte 8,5 g de soude dissous dans 50 cm³ d'eau jusqu'au virage de la phénol-phtaléine. On ajoute 12 g de cyanure de sodium et 1 g d'iodure de sodium. On extrait à l'éther après avoir acidifié par de l'acide chlorhydrique concentré. On chasse l'éther et distille. On recueille 21 g d'acide cyano-6 caproïque.

Rdt = 75 p. 100 ; $E_{0,5} = 158^{\circ}$.

Identification. — L'acide cyano-6 caproïque est hydrolysé par l'acide chlorhydrique concentré en acide pimélique.

Préparation du bromo-6 caproate d'éthyle, $C_8H_{15}O_2Br$. — Dans un ballon d'un litre surmonté d'un réfrigérant, on verse 154 g d'acide bromo-6 caproïque, 400 cm³ d'alcool absolu et 10 cm³ d'acide sulfurique concentré. Le mélange est chauffé à reflux 8 heures et, au refroidissement, l'alcool est chassé sous vide. On reprend par l'eau et extrait à l'éther. La solution étherée est lavée à l'eau, décolorée par un courant d'anhydride sulfureux, lavée à l'eau puis par une solution de bicarbonate de sodium et enfin à l'eau.

On sèche sur sulfate de sodium et distille. On obtient 158 g de bromo-6 caproate d'éthyle.

Rdt = 90 p. 100 ; $E_{12} = 120^{\circ}-123^{\circ}$; $n_D^{19} = 1,457$; $d_{19}^{19} = 1,241$; R. M. : Calc. : 48,56 ; tr. : 48,94.

Préparation du cyano-6 caproate d'éthyle, $C_9H_{15}O_2N$. — Dans un ballon de 2 litres muni d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant, on verse 112 g de bromo-6 caproate d'éthyle, 32 g de cyanure de sodium, 800 cm³ de méthyléthylcétone et 10 cm³ d'eau. On agite énergiquement et chauffe à reflux 48 heures. On chasse le solvant, reprend par l'eau et extrait au benzène ; la solution benzénique est lavée à l'eau, à la soude N puis à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium et distille. On recueille 78,5 g de cyano-6 caproate d'éthyle.

Rdt = 92 p. 100 ; $E_{13} = 143^{\circ}$; $n_D^{20} = 1,434$; $d_{20}^{20} = 0,974$; R. M. : Calc. : 45,16 ; tr. : 45,17.

Préparation de l'amino-7 heptanoate d'éthyle, $C_9H_{19}O_2N$. — Dans un autoclave de 500 cm³, on verse 20 g de cyano-6 caproate d'éthyle, 50 cm³ d'éthanol saturé d'ammoniac à 0° et 12 g de nickel de Raney.

L'autoclave est chauffé 3 heures à 150° sous une pression de 150 kg d'hydrogène. On essore la solution sur verre fritté et chasse l'alcool sous vide. On ajoute un peu d'eau et extrait à l'éther. Par distillation, on obtient 11 g d'amino-7 heptanoate d'éthyle.

Rdt = 55 p. 100 ; $E_{12} = 122^{\circ}$; $n_D^{20} = 1,441$; $d_{20}^{20} = 0,9353$; R. M. : Calc. : 48,84 ; tr. : 48,91.

Anal. : Calc. p. 100 : C, 62,39 ; H, 11,05 ; N, 8,09. — Tr. : C, 62,40 ; H, 10,96 ; N, 8,39.

Identification. — Le dérivé benzoylé fondant trop bas, nous avons préparé l'anilide par action du magnésien de l'aniline sur ce dérivé benzoylé.

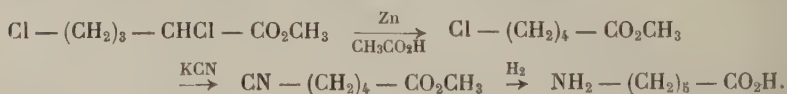
F = 155° (éthanol).

Anal. : Pour $C_{20}H_{24}O_2N_2$ calc. p. 100 : C, 74,04 ; H, 7,46 ; N, 8,64. — Tr. : C, 73,97 ; H, 7,59 ; N, 8,47.

CONCLUSION

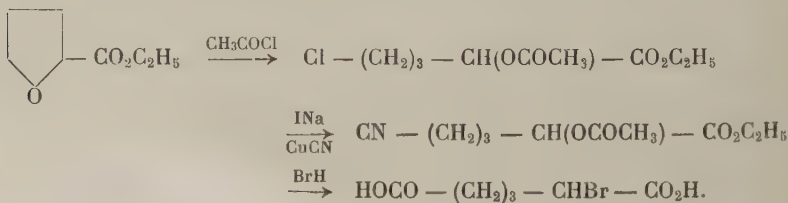
Dans le présent travail, nous avons tout d'abord utilisé comme matière première de synthèse l'acide furoïque puis le tétrahydrofuranne et enfin le tétrahydropyranne.

I. — Après avoir essayé quelques réactions sur le tétrahydrofuroate d'éthyle (réaction de Friedel-Crafts et essai de déshydratation), nous avons repris un travail de R. Paul en faisant la synthèse du dichloro-2 5 valérienate de méthyle à partir du tétrahydrofuroate d'éthyle. En réduisant l'atome de chlore en α du carboxyle, nous avons obtenu un ester ω -chloré qui, par action du cyanure de potassium et hydrogénation du nitrile, conduit à l'acide amino-6 caproïque :

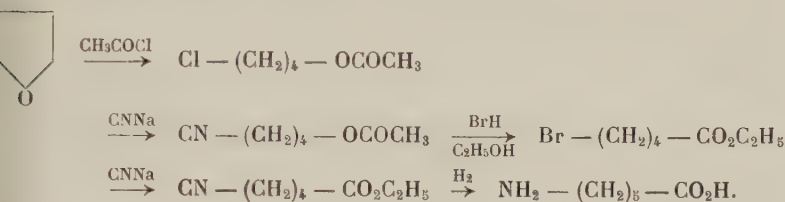


Cette synthèse de l'acide aminé à partir de l'acide furoïque est longue et n'est pas intéressante du point de vue industriel.

Le produit d'ouverture du tétrahydrofuroate d'éthyle par le chlorure d'acétyle possède un atome de chlore peu mobile et a tendance à se cycliser pour redonner le tétrahydrofuroate. Nous avons cependant préparé le nitrile correspondant qui, hydrolysé par l'acide bromhydrique, conduit à l'acide monobromoadipique :

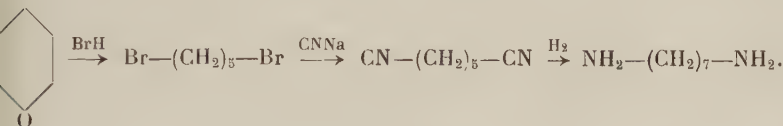


II. — Nous avons fait la synthèse de l'acide amino-6 caproïque à partir du tétrahydrofuranne par la voie suivante :

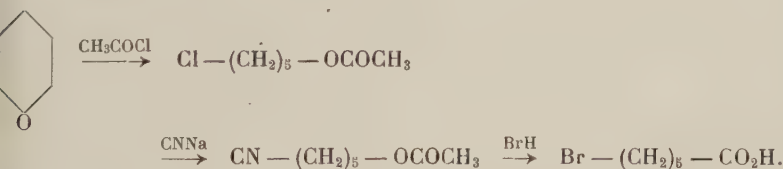


Cette synthèse de l'acide aminé, plus rapide que la précédente se fait avec de bons rendements, mais la méthode est surtout intéressante pour préparer l'acide bromo-5 valérianique.

III. — L'acide bromhydrique concentré ouvre le tétrahydropyranne en dibromo 1-5 pentane qui, par action des cyanures, conduit au dinitrile pimélique. A partir de ce dinitrile, nous avons obtenu l'heptaméthylène-diamine par hydrogénation et l'acide pimélique par hydrolyse. Toutes les étapes de cette synthèse se font avec d'excellents rendements et la diamine pourrait être fabriquée industriellement par cette voie pour concurrencer l'hexaméthylène-diamine dans la fabrication du nylon :



Le tétrahydropyranne est ouvert par le chlorure d'acétyle en chloro-5 acétoxy-1 pentane qui, par action des cyanures, conduit au nitrile correspondant. L'acide bromhydrique transforme ce nitrile en acide bromo-6 caproïque :

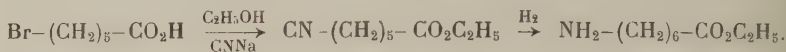


Par ammonolyse de l'acide bromé, nous avons obtenu l'acide amino-6 caproïque qui est utilisé dans l'industrie pour la fabrication de fibres synthétiques.

Les rendements en acide aminé à partir du tétrahydropyranne sont très bons et les méthodes utilisées sont simples :



Enfin, nous avons fait la synthèse de l'amino-7 heptanoïque en hydrogérant le nitrile obtenu à partir du bromo-6 caproate d'éthyle. Les rendements sont bons et peuvent certainement être améliorés, surtout dans l'hydrogénation du nitrile :



Il est reconnu que le furfural est une matière première très intéressante pour la synthèse organique et nous avons montré qu'à partir de ses dérivés on peut obtenir facilement, avec de bons rendements, les acides amino-6 caproïque et amino-7 heptanoïque ainsi que l'heptaméthylène-diamine. Mais toutes ces synthèses ne peuvent être intéressantes industriellement qu'à partir d'un furfural bon marché fabriqué en France.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Macrocycles conjugués.

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 2 juin 1957.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,
J. PÉRÈS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
JEAN SARRAILH.

